ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 115

LES MÉLANOMES DANS L'ESPÈCE CANINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Philippe, Jean-Luc GUERIN
Né le 15 Juin 1953 à SAINT-VIVIEN (Charente-Maritime)

Jury :

Président : M. DELSOL
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : M. MAGNOL
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. VAN HAVERBEKE
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Association des Élèves
E.N.V.T.

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNEE 1981 N° 115

LES MÉLANOMES DANS L'ESPÈCE CANINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Philippe, Jean-Luc GUERIN
Né le 15 Juin 1953 à SAINT-VIVIEN (Charente-Maritime)

Jury :

Président : M. DELSOL
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs :
M. MAGNOL
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. VAN HAVERBEKE
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Association des Elèves
E. N. V. T.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE
Directeur honoraire ..... M. FLORIO
Professeurs Honoraires ..... M. BRIZARD
M. SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

HAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

ofesseur titulaire ..... M. GODFRAIN
ofesseur sans chaire ..... Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

HAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES T MEDICALES

rofesseur titulaire ..... M. RICO
rofesseur sans chaire ..... M. BRAUN
aître-Assistant ..... M. BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

HAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

rofesseur titulaire ..... M. PAVAUX
laître-Assistant ..... M. LIGNEREUX
laître-Assistant ..... M. SAUTET

Organogénèse - Tératologie
Anatomie générale - Anatomie appliquée

HAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET HERAPEUTIQUE

rofesseur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
rofesseur sans chaire ..... M. FARGEAS
laître-Assistant Agrégé ..... M. TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie
Thérapeutique

HAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

rofesseur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE
rofesseur sans chaire ..... M. CABANIE
laître Assistant Agrégé ..... M. MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique - Clinique

HAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS 'ORIGINE ANIMALE

rofesseur titulaire ..... M. LABIE
laître-de Conférences ..... M. EECKHOUTTE
laître-Assistant agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des Denrées alimentaires d'Origine Animale
Clinique

HAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

rofesseur titulaire ..... M. DORCHIES
laître de Conférences ..... M. FRANC
laître-Assistant ..... M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Ecologie
Parasitologie externe - Dermatologie
Parasitologie interne - Clinique

HAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES QUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

rofesseur titulaire ..... M. LESCURE
laître de Conférences ..... M. GUELFI
laître-Assistant ..... M. REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie-Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences ..... M. BEZILLE
Maître-Assistant ..... M. JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail
et des Animaux de Basse-Cour - Clinique
Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... M. CAZIEUX
Maître-Assistant Agrégé ..... M. GENEVOIS
Maître-Assistant ..... M. AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale
Radiologie - Technique chirurgicale
Anesthésiologie - Pathologie chirurgicale
Traumatologie - Podologie orthopédique
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... M. FERNEY
Professeur sans chaire ..... M. ROYAL

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle
Sémiologie et Propédeutique -
Pathologie de la reproduction
Obstétrique et pathologie du nouveau-né
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... M. CHANTAL
Maître-Assistant ..... M. PICAVET

Epidémiologie - Maladies Contagieuses
Zoonoses - Législation Sanitaire
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. LAUTIE
Maître-Assistant ..... M. PELLERIN

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... M. DARRE
Maître-Assistant ..... Mme. QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale
Extérieur - Zootechnie et Economie générales
Ethologie Appliquée, Sciences, Techniques
Economie de l'Elevage et des Productions animales
Insémination artificielle
Organisation de l'élevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... M. FALIU
Professeur sans chaire ..... M. GRIESS

Botanique Appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. Les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET et MAZENC

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables
des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en
date du 10 mai 1981 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DELSOL
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
jury de thèse.

Hommage respectueux.

-:-:-

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MAGNOL
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a aidé de ses conseils dans la réalisation de celle-ci.

Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance.

-:-:-:-

Monsieur le Professeur VAN HAVERBEKE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

A qui nous adressons l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

Hommage respectueux.

LES MELANOMES

DANS L'ESPECE CANINE

-:-:-

PLAN

. Introduction.

. Première partie : RAPPELS SUR LE SYSTEME MELANOGENE.

A. Les pigments mélaniques.

1. Caractères généraux.
2. Synthèse des mélanines artificielles.
3. Détection histologique et histochimique des mélanines et enzymes nécessaires à la synthèse au sein des tissus.

B. Les cellules mélaniques.

1. Les mélanocytes.
2. Les nævocytes.

. Deuxième partie : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.

A. Epidemiologie des mélanomes cutanés.

1. Distribution en fonction de l'âge.
2. Distribution en fonction du sexe.
3. Distribution en fonction de la race.
4. Localisation.

B. Epidemiologie des mélanomes buccopharyngés.

1. Distribution en fonction de l'âge.
2. Distribution en fonction du sexe.
3. Distribution en fonction de la race.
4. Localisation.

C. Epidémiologie des mélanomes oculaires.

D. Conclusion.

. Troisième partie : ETUDE ANATOMOCLINIQUE.

A. La tumeur primitive.

1. Etude macroscopique.

2. Classification et étude microscopique.

B. Les métastases.

1. Incidence.

2. Localisations.

. Quatrième partie : DIAGNOSTIC.

A. Diagnostic de la tumeur.

1. Examen clinique.

2. Examens complémentaires.

B. Bilan d'extension de la maladie tumorale.

1. Au niveau locorégional.

2. Au niveau général.

. Cinquième partie : PRONOSTIC.

A. Pronostic clinique.

B. Pronostic post-chirurgical.

. Sixième partie : TRAITEMENT.

A. Principes généraux.

B. Le traitement chirurgical.

C. La radiothérapie.

D. La chimiothérapie.

E. L'immunothérapie.

. Septième partie : DONNEES ETIOLOGIQUES.

A. Données épidémiologiques.

B. Données expérimentales.

. Conclusion.

. Bibliographie.

INTRODUCTION

Les mélanomes sont des tumeurs bénignes ou malignes qui prennent naissance à partir du système mélanogène. Ils correspondent à la prolifération des cellules qui synthétisent la mélanine et partant sont responsables de la coloration de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux. Il s'agira donc classiquement de tumeurs noires.

Bien étudiées chez l'homme, les tumeurs mélaniques ont fait, depuis ces dernières années, l'objet de nombreuses recherches en cancérologie vétérinaire.

La fréquence de ces tumeurs et leurs localisations qui les rendent directement accessibles, en pratique courante, par le clinicien, nous a incité à réaliser ce travail. Il nous est en effet apparu intéressant de faire une synthèse des travaux effectués sur les mélanomes en réalisant une monographie susceptible d'intéresser le praticien ou le chercheur en pathologie comparée.

Mais avant d'envisager l'étude proprement dite de ces tumeurs, nous nous proposons de rappeler les caractéristiques du pigment mélanique et des cellules mélaniques, point de départ de ces tumeurs.

° ° °

Première partie

RAPPELS SUR LE SYSTEME MELANOGENE
[23, 31]

-:-:-

Définition.

On appelle système mélanogène l'ensemble des cellules réparties dans l'organisme qui synthétisent la mélanine, groupe de pigments naturels très largement distribués dans le monde animal et végétal :

- de couleur jaune, brune ou noire ;
- résistant à la plupart des agents chimiques ;
- dérivant de l'oxydation enzymatique d'un acide aminé à fonction phénolique : la TYROSINE.

A. LES PIGMENTS MELANIQUES

1. Caractères généraux.

Avant d'étudier les propriétés physicochimiques des pigments mélaniques, envisageons leur moyen d'obtention.

1.1. Extraction des pigments à partir des tissus.

a. Procédé chimique.

Après une hydrolyse acide ou alcaline des tissus on effectue un lavage avec de l'eau ou un solvant organique pour ne récupérer que le pigment. Pour ce faire, on peut utiliser l'acétone, le benzène, l'éther de pétrole -on ne récupère ainsi que le pigment plus ou moins insensible à ces agents.

b. Procédé physique (PIETTRO-POZZI).

On effectue un broyage des tissus ; après sédimentation on recueille le pigment après siphonnage. Ce procédé a l'avantage de ne pas altérer les

pigments , mais ne peut être mis en œuvre que dans les tissus très riches.

1.2. Propriétés physiques.

a. Morphologie, couleur.

Les pigments mélaniques sont des petits grains dont le diamètre varie de 0,2 à 1,5 μ. Leur couleur varie du noir au jaune clair en passant par le chamois, le rouge, le bleu, le violet. THIERS (1961) oppose les mélanines noires ou brunes aux phéomélanines jaunes.

b. Solubilité.

Le pigment est insoluble dans l'eau et les solvants minéraux ou organiques habituels (sauf la lessive de soude), ce qui justifie les méthodes d'extraction chimique.

c. Spectre d'absorption.

Selon EDWARDS et DUNTLEY (1963), la mélanine naturelle de la peau de l'homme présente une absorption qui est croissante de l'IR à l'UV sans bande d'absorption caractéristique. MASON (1953) avait déterminé pour la mélanine synthétique des bandes caractéristiques d'absorption dans l'IR et une absorption générale dans l'UV.

1.3. Propriétés chimiques (LISON, 1960).

Les pigments mélaniques sont caractérisés par une grande résistance envers tous les agents chimiques et par un pouvoir réducteur marqué.

a. Résistance.

Elle s'exprime envers tous les agents chimiques sauf les lessives alcalines concentrées qui peuvent être utilisées comme solvant.

b. Pouvoir réducteur.

Les pigments mélaniques sont décolorés par les oxydants les plus variés (O_2 et Cl_2 naissants , acide chlorique, H_2O_2, $KHNO_4$). Ils réduisent les sels d'Ag. en argent métallique. Cette argentaffinité est une propriété très importante qui permet de mettre les pigments mélaniques en évidence au sein des tissus avec une certaine spécificité.

2. Synthèse des mélanines artificielles.

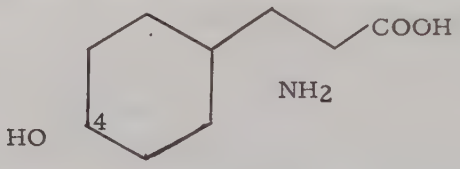
PLUMMER et KOPAC (1951) ont défini les conditions nécessaires à la réalisation de cette synthèse. Elle demande un support matriciel protéique, une source d'O_2 moléculaire, un substrat phénolique : la tyrosine, une enzyme oxydante : la tyrosinase, une polymérisation des composés obtenus.

Avant d'étudier le mécanisme de la mélanogenèse, envisageons les deux éléments de base que sont le substrat et les enzymes.

2.1. Substrat et enzymes.

2.1.1. Substrat.

Il s'agit de composés phénoliques et principalement de la tyrosine. Cette dernière est un acide aminé aromatique possédant une seule fonction phénol en 4. Il s'agit donc de la 4-hydroxyphénylalamine.



Tyrosine

Pour être attaquée par les tyrosinases, la tyrosine doit être libre. C'est ainsi que la tyrosine des protéines et celle des di ou polypeptides, même à tyrosine terminale, n'est pas attaquée et que la tyrosine incorporée à une molécule plus complexe ne peut être oxydée que si elle est libérée au préalable par une peptidase (MIYAMOTO et FITZPATRICK, 1957).

2.1.2. Les enzymes.

Le rôle de la tyrosinase est connu depuis les premiers travaux (BERTRAND, VAN FINTH, SCHNEIDER). Depuis JARRET, en 1969, en étudiant toutes les enzymes de la peau a montré qu'interviennent aussi dans la mélanogenèse les phénoloxydases et les peroxydases.

a. Les phénoloxydases.

Elles arrachent l'hydrogène de la fonction phénol et le transmettent à l'O_2 moléculaire.

b. Les tyrosinases (découvertes par BERTRAND en 1896).

La tyrosinase oxyde la tyrosine en deux temps. Tout d'abord le composé monophénolique fixe un atome d'O_2 pour donner la 3-4-dihydroxyphénylalamine ou DOPA puis le diphénol subit une deshydrogénation pour donner la dopaquinone.

En fait on tend à penser depuis (NELSON et DAWSON, 1944, MASON, LERNER et FITZPATRICK, 1950) que la tyrosinase est une diastase unique douée d'une activité oxydante sur les composés monophénoliques (tyrosine --→ dopa) et diphénoliques (dopa --→ dopaquinone).

c. Les peroxydases (OKUN, 1970).

Elles pourraient être un médiateur possible de la conversion enzymatique tyrosine --→ dopa en présence de cofacteur dopa. La peroxydase serait l'enzyme initiale (tyrosine --→ dopa) et la tyrosinase utiliserait la dopa synthétisée comme cofacteur pour permettre la transformation de la dopa en dopaquinone.

2.2. Etapes et mécanismes de la mélanogenèse in vitro.

2.2.1. De la tyrosine à la dopaquinone.

- Tyrosine --→ dopa.

La médiation enzymatique est réalisée par la tyrosinase selon LERNER et FITZPATRICK, les peroxydases selon OKUN. C'est une réaction lente. Lorsqu'on met de la tyrosine et de la tyrosinase en présence d'O_2, la consommation d'O_2 ne se produit qu'avec un certain retard, ce qui suppose une période d'induction bien étudiée par LERNER et FITZPATRICK.

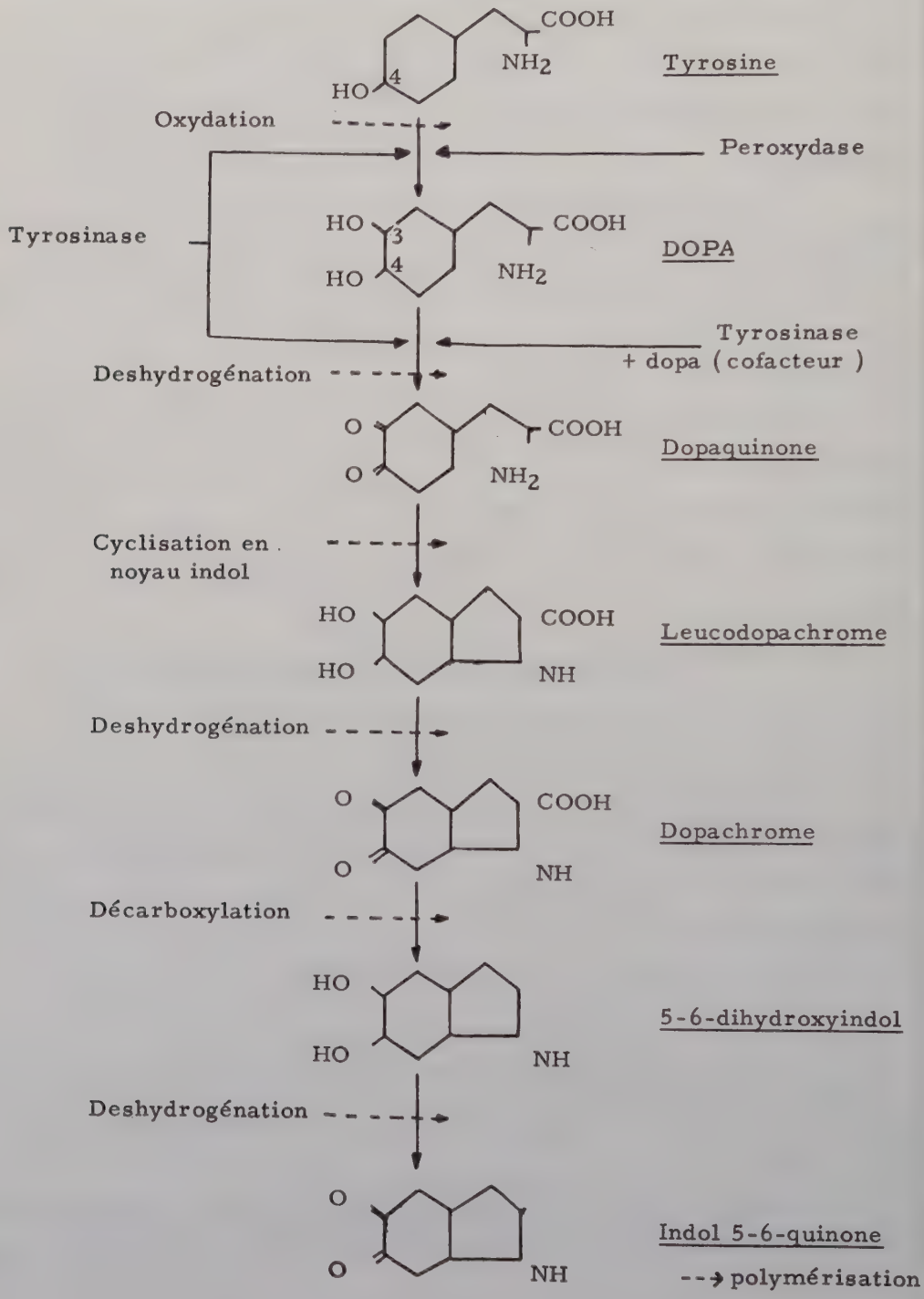
- Dopa --→ dopaquinone.

La médiation enzymatique est réalisée par la tyrosinase seule (LERNER et FITZPATRICK) ou en présence de dopa, qui agit comme un cofacteur (OKUN).

La dopa est un corps instable qui se transforme en sa quinone (dopaquinone) en s'oxydant par perte de ses H phénoliques. Cette transformation

Etape de la mélanogenèse in vitro

Selon LERNER et FITZPATRICK — Selon OKUN



peut se faire spontanément, elle est accélérée par la tyrosinase.

2.2.2. Cyclisation de la chaîne latérale (cf. tableau 1).

Il se produit une cyclisation du noyau indole puis une deshydrogénation, une décarboxylation et enfin de nouveau une deshydrogénation pour aboutir à l'indol 5-6 quinone qui est le monomère qui se polymérise.

3. Détection histologique et histochimique des mélanines et enzymes nécessaires à la synthèse au sein des tissus.

La connaissance de la structure chimique des pigments mélaniques, des propigments et des enzymes requis nous permet d'envisager des méthodes de détection propres à chacun de ces éléments, ayant pour but leur identification au sein des tissus et leur différenciation d'avec diverses substances colorées voisines.

3.1. Pigments.

3.1.1. Diagnostic positif.

L'identification des pigments mélaniques repose sur trois réactions.

- Décoloration par les oxydants énergiques. Sont employés l'O_2 et Cl_2 naissants, l'acide chlorique, l'H_2O_2, $KHNO_4$ (méthode d'Alfieri modifiée par Olivier). Ce blanchiment est différent de la solubilisation, car selon PEARSE (1960) l'argentaffinité persiste.

- Argentaffinité. Les pigments mélaniques réduisent l'$AgNO_3$ en Ag métallique noir (BIZZOZERO, 1908, MIESCHER). MASSON propose l'emploi d'$AgNO_3$ ammoniacal plus sensible. Cette dernière réaction est très sensible mais d'une spécificité discutable. En effet, ce procédé colore également l'acide ascorbique.

- Réaction de capture des ions ferreux (LILLIE).

La mélanine mise en présence d'ions ferreux donne des complexes non colorés. Ces derniers sont mis en évidence par la réaction au bleu de Tornbull avec le ferricyanure de potassium. Cette réaction paraît être la plus spécifique, en effet aucun des pigments susceptibles de poser un diagnostic différentiel ne prend la coloration bleu-vert intense donnée par les mélanine

GANTER et JOLLES notent cependant que certaines mélanines ne se colorent qu'en jaune verdâtre.

En pratique, lorsqu'un tissu est très pigmenté, au point de masquer totalement les détails cellulaires, il est d'usage de le décolorer par les oxydants. Par contre, dans une tumeur peu pigmentée par exemple, on identifie les grains de mélanine par leur argentaffinité ou par leur propriété de fixer les ions ferreux. On peut aussi dans ce cas, comme nous le verrons par la suite, chercher à mettre en évidence les enzymes.

3.1.2. Diagnostic différentiel.

Il faut différencier les pigments mélaniques des pigments du métabolisme de l'hémoglobine : porphyrine, hémosidérine et bilirubine, mais aussi des chromolipoïdes et du charbon dans les cas d'anthracose. Nous avons réuni les éléments de diagnostic différentiel dans le tableau 2.

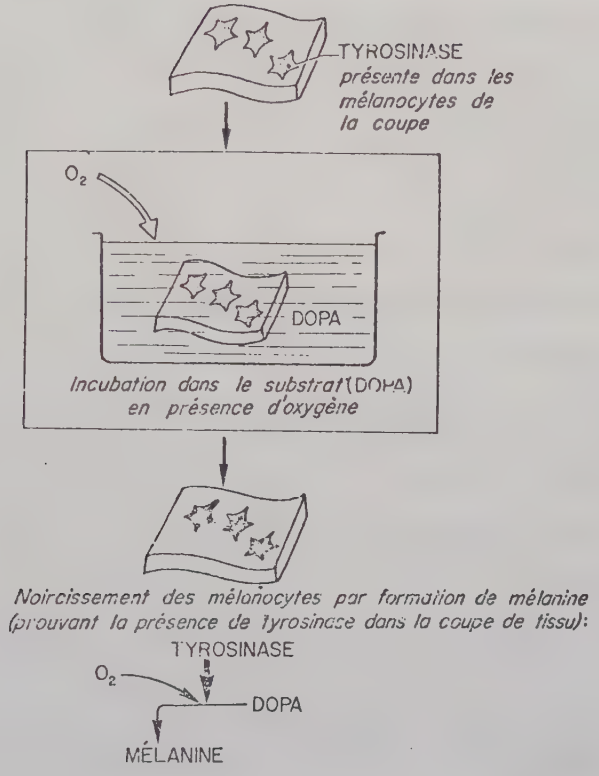
Tableau 2 : Diagnostic différentiel de la mélanine

	Décoloration par les oxydants	Argentaffinité	Réaction spécifique
Mélanine	+	+	Réaction de Lillie
Porphyrine	0	0	Fluorescence en α de Wood
Hémosidérine	0	0	Bleu de Perls
Bilirubine	0	0	Oxydation en biliverdine verte
Chromolipoïde	0	0	AAR - Réaction des lipides
Charbon	0	0	

3.2. Enzymes : la dopa-réaction de Bloch.

Il s'agit d'une réaction histoenzymologique de mise en évidence des sites d'activité tyrosinalique (tyrosinase et dopa-oxydase). Elle est réalisée par incubation de coupes à congélation (pièces fraîches ou brièvement fixées dans le formol) dans une solution tamponnée de dopa en présence d'O_2. En présence de substrat les cellules possèdant la tyrosinase, élaborent de la mélanine et noircissent.

Tableau 3 : La dopa-réaction [43]



Cette dopa-réaction permet la localisation topographique du système mélanogène, c'est-à-dire chez les vertébrés supérieurs au niveau de la peau (couche basale de l'épiderme et derme), des phanères, des méninges, du cerveau ; locus niger et locus cœruleus, de l'œil : choroïde, plexus choroïde, iris [45]. Ceci nous amène à considérer les éléments producteurs et porteurs de pigments, c'est-à-dire les cellules mélaniques.

B. LES CELLULES MELANIQUES

Les cellules pigmentogènes ont pour origine les crêtes neurales [37]. Elles s'y présentent sans couleur, sans dendrites et sont histologiquement indiscernables des autres cellules embryonnaires. Elles migrent ensuite dans toutes les régions du corps (4e jour pour l'embryon de poussin, 12e jour pour la souris). Dès que la mélanogenèse s'instaure, la migration ne se fait plus [23].

On distingue parmi les cellules mélaniques les mélanocytes et les mélanoblastes (Conférence Internationale de Sofia en 1965). Le mélanocyte est une cellule synthétisant un organite spécialisé, révèlé par la microscopie électronique, contenant de la mélanine : le mélanosome. Le mélanoblaste quant à lui, est une cellule embryonnaire potentiellement capable de synthétiser la mélanine (équipement enzymatique). Il constitue donc un précurseur des mélanocytes.
Il faut distinguer ces cellules d'une part des macrophages, chez qui la pexie et le stockage des granules de mélanine ne sont qu'une des expressions de leur activité phagocytaire générale, et d'autre part des cellules de Langerhans de l'épiderme, ces deux types de cellules ne faisant pas partie du système mélanogène (tableau 4).
MISHIMA (1967) quant à lui propose de distinguer les cellules mûres en deux catégories : les mélanocytes et les nævocytes. Le nævocyte se définit alors comme une variété de mélanocyte qui s'en distingue sur des critères morphologiques et physiologiques que nous allons maintenant exposer.

1. Mélanocytes.

Les mélanocytes sont situés dans le stratum germinativum, entre les kératinocytes, et sont répartis dans tout l'épiderme dans la proportion moyenne de 1 pour 4 à 12 kératinocytes du stratum germinativum (soit environ 1 000 à 15 000 mélanocytes par mm^2 de surface cutanée chez l'homme). Les mélanocytes sont très peu visibles en microscopie optique sur des préparations histologiques banales où ils se présentent comme des cellules à noyau foncé et à cytoplasme optiquement vide (d'où leur nom de "cellules claires"). Des imprégnations argentiques permettent de les visualiser et de mettre en évidence de fins prolongements cytoplasmiques qui partent des mélanocytes et

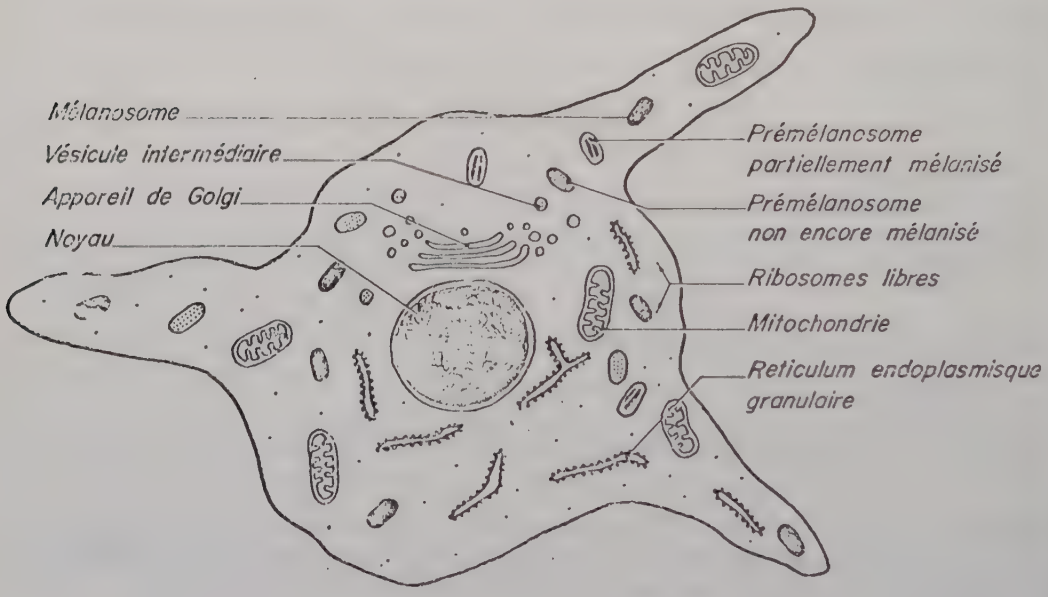
Caractères morphologiques distinctifs	KÉRATINOCYTES des couches profondes (stratum germinativum et stratum spinosum)	MÉLANOCYTES (stratum germinativum) +++	CELLULES de LANGERHANS (stratum spinosum+++)
Forme de la cellule	Cubique ou polyédrique	Forme étoilée avec fins prolongements cytoplasmiques ("cellules dendritiques")	
Forme du noyau	Sphérique		Indenté
Desmosomes	+	○	○
Tonofilaments	+	○	○
Mélanine	Grains de mélanine phagocytés	Prémélanosomes et mélanosomes	Grains de mélanine phagocytés ±
Grains discoïdes de Langerhans	○	○	+

Tableau 4 : Tableau des principaux caractères morphologiques distinctifs entre kératinocytes, mélanocytes et cellules de Langerhans [43].

s'insinuent entre les kératinocytes voisins et susjacents (cet aspect leur a valu le nom de "cellules rameuses" ou "cellules dendritiques") [43].

En microscopie électronique [43] le mélanocyte diffère des kératinocytes qui l'entourent par sa plus grande taille, l'absence de desmosomes et d'hémidesmosomes, sa pauvreté en filaments intracytoplasmiques contrastant avec la richesse en tonofilaments des kératinocytes. Le mélanocyte apparaît donc libre de toute attache avec les cellules voisines ce qui explique son aptitude à insinuer des prolongements entre elles.

Fig. 1. Schéma de l'ultrastructure d'un mélanocyte [43].



Le mélanocyte repose sur la membrane basale de l'épiderme.

- Le noyau, arrondi, contient un nucléole limité par la double membrane habituelle.

- Le cytoplasme renferme des organites communs à toutes cellules ; le réticulum endoplasmique granulaire et l'appareil de Golgi bien développés

témoignent de l'existence d'une sécrétion protéique. Les autres organites cytoplasmiques sont caractéristiques du mélanocyte et témoignent de la synthèse de la mélanine.

Les prémélanosomes sont des organites ovalaires d'environ 0,7 μ x 0,3 μ limités par une membrane simple et dont la structure interne semble faite d'un système de feuillets grossièrement concentriques ou en spirales,bien visibles en section transversale. Leur section longitudinale montre un arrangement particulaire orthogonal donnant une double striation longitudinale et transversale (cette dernière étant très régulière, périodique). Ces prémélanosomes "jeunes" ne contiennent pas encore de mélanine, mais au cours de leur évolution normale, on constate un dépôt progressif de mélanine au niveau des feuillets internes (prémélanosomes "intermédiaires" et "tardifs") puis dans tout l'organite qui devient une petite masse ovalaire de même dimension que les prémélanosomes, mais uniformément dense et sans structure : le mélanosome.

2. Naevocytes de MISHIMA.

Ces cellules, comme les mélanocytes, contiennent des prémélanosomes et des mélanosomes , mais elles s'en différencient car elles ne présentent jamais de dendrites : ce sont des cellules libres de toute attache ; elles se regroupent en thèques à l'intérieur de cavités creusées dans l'épiderme ou dans le derme. Leur répartition dans la peau des mammifères est soit épidermique, soit dermique, soit à la jonction dermo-épidermique (activité jonctionnelle). UNNA (1893), bien avant l'identification de la cellule nævique, avait noté que certaines cellules mélaniques de l'épiderme semblaient migrer vers le derme. C'est le phénomène de "Dropping out" ("Abtrophung "ou "goutte d'eau") qui traduit l'aspect de ces cellules qui semblent"s'égoutter" de l'épiderme dans le derme.

Selon MISHIMA, l'intérêt de cette distinction naevocytes-mélanocytes réside dans leur comportement en pathologie. En effet, les premiers engendrent des nævocarcinomes qui auraient un pronostic plus sombre que les

mélanocarcinomes dérivant des seconds. Cependant cette classification reposant sur l'ultrastructure est d'un emploi difficile ; c'est pourquoi on tend à l'abandonner en cancérologie humaine [2].

Les cellules mélaniques synthétisent la mélanine, elles sont donc responsables de la coloration de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux. Des troubles de leur métabolisme conduisent à des hypochromies (albinisme), à diverses mélanoses viscérales ou cutanées et à la formation de tumeurs mélaniques.

Ces tumeurs appelées aussi mélanomes ou tumeurs noires, sont rencontrées dans de nombreuses espèces ; chez le chien elles répondent aux caractéristiques épidémiologiques que nous allons maintenant exposer.

° ° °

Deuxième partie

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

-:-:-

Chez le chien, les tumeurs mélaniques se rencontrent au niveau de la peau, de la cavité buccale et de l'œil. Comme nous pouvons le voir dans le tableau 5, ce sont les mélanomes cutanés que nous rencontrerons le plus souvent.

Tableau 5 : Distribution des mélanomes

Auteurs	Peau	Cavité buccale	Œil
MULLIGAN [39]	58	29	2
CONROY [17]	83	15	3

Pour chacune de ces localisations, nous allons étudier la distribution des mélanomes en fonction de l'âge, du sexe et de la race des animaux, puis nous préciserons la localisation exacte de la tumeur.

A. EPIDEMIOLOGIE DES MELANOMES CUTANES

Les mélanomes malins cutanés représentent 9,4 % de toutes les tumeurs recensées chez les mâles et 6,9 % de celles recensées chez les femelles.

1. Distribution en fonction de l'âge.

L'âge moyen d'apparition des mélanomes cutanés ne fait pas exception à ce que l'on peut observer dans les autres cas de tumeurs ; à savoir que les mélanomes se rencontreront dans une fraction âgée de la population canine. MULLIGAN [39], sur une étude portant sur 58 cas, a noté la distribution

suivante : de 2 à 5 ans : 4 cas, de 6 à 10 ans : 28 cas, de 10 à 15 ans : 25 cas. Ces travaux sont confirmés par les observations de COTCHIN et LEVENE que nous avons réunies dans le tableau 6.

Tableau 6 : Distribution des mélanomes cutanés en fonction de l'âge.

Auteurs	Ages extrêmes	Age moyen
COTCHIN [20]	3 ----- 17	8,8
LEVENE [26]	2 ----- 15	10,0

Selon MULLIGAN [39] les mélanomes bénins auraient tendance à apparaître sur des chiens plus jeunes que les mélanomes malins ; l'incidence maximum d'apparition des mélanomes bénins se situerait entre 6 et 10 ans alors qu'elle se situerait entre 11 et 15 ans pour les mélanomes malins. Nous reviendrons plus tard sur cette hypothèse qui n'a pas été confirmée par les travaux de BOSTOCK [10].

2. Distribution en fonction du sexe.

Tableau 7 : Distribution des mélanomes cutanés en fonction du sexe.

Auteurs	Nombre de cas	Femelles	Mâles
MULLIGAN [39]	58	24	33
COTCHIN [20]	96	20	70
LEVENE [26]	48	18	20

Le tableau 7 montre une importante disparité. En fait, de même que MULLIGAN et LEVENE ne notent aucune incidence particulière du sexe sur l'apparition des mélanomes cutanés, COTCHIN, sur l'ensemble de ses travaux (51 % de mâles sur 1 000 cas) ne note pas de différence significative. Nous pouvons même remarquer que KRAFT [28] a obtenu un sexe-ratio de 1 - 1,5, donc en faveur des femelles sur une étude, il est vrai, ne portant que sur 14 cas de mélanome bénin.

Nous pouvons cependant penser qu'il n'existe pas de prédisposition en fonction du sexe dans l'apparition des mélanomes cutanés.

3. Distribution en fonction de la race.

Tableau 8 : Distribution des mélanomes cutanés en fonction de la race.

Race	MULLIGAN	COTCHIN
Cocker spaniel	9	11
Croisé	9	27
Scottish terrier	8	30
Boston terrier	4	-
Airedale	3	4
Springer spaniel	3	-
Fox terrier	3	-
Collie	2	1
	58	100

MULLIGAN note une nette prédisposition du cocker spaniel (24 % des cas sur 88 chiens) et du scottish terrier (12,5 %), travaux confirmés par les études de COTCHIN. Les observations cliniques que nous avons pu faire à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse ont mis en évidence une prédisposition des variétés noires des caniches et des cockers au développement des mélanomes. Nous remarquons donc la prédisposition des chiens à peau pigmentée au développement des tumeurs mélaniques.

4. Localisations (cf. tableau 9).

Ainsi que nous le montrons dans le tableau 9, les mélanomes cutanés peuvent prendre les localisations les plus variées. On les trouvera principalement au niveau de la tête, des membres ou du tronc mais ils pourraient aussi se développer sur l'anus, le scrotum, la mamelle ou la queue [36]. Ces tumeurs peuvent être simples ou multiples. HEAD [26] a dénombré 17 tumeurs multiples dans une étude recensant 157 cas, soit plus de 10 %.

Tableau 9 :

Localisation	HEAD [26]	MULLIGAN [39]
Tête	13	20
Cou	2	3
Thorax	12	6
Abdomen	36	4
Membre postérieur	27	4
Membre antérieur	10	9
Pied	29	-
Appareil génital	-	2
Anus	-	3

B. EPIDEMIOLOGIE DES MELANOMES BUCCOPHARYNGES

Chez le chien, les tumeurs mélaniques malignes sont avec les épithéliomas malpighiens les tumeurs les plus fréquentes de l'oropharynx (tableau 10). Ils représenteraient selon HESS 50 % des néoplasmes oraux que l'on trouve chez le chien [24]. Sur 189 chiens atteints de tumeurs de l'oropharynx, BRODEY [13] a recensé 75 mélanomes, 79 épithéliomas et 27 fibrosarcomes. Les mélanomes malins de l'oropharynx sont donc très fréquents chez le chien alors qu'on ne les rencontre que rarement chez l'homme [17] ou chez le rat [13].

Tableau 10 : Fréquence comparée des mélanomes et des autres tumeurs buccopharyngées du chien

	COTCHIN [19]	BRODEY COHEN-CHEN [16]	DORN PRIESTER [21]	MARTIN [34]
Mélanomes	21,0 %	37,3 %	42,1 %	36,0 %
Epithéliomas	62,5 %	45,9 %	33,5 %	41,0 %
Fibrosarcomes	16,5 %	16,7 %	24,3 %	12,0 %
Nombre d'observations	72	185	349	75

1. Distribution en fonction de l'âge.

Selon les travaux de BRODEY et de MARTIN, l'âge moyen d'apparition des mélanomes buccopharyngés se situe dans une fraction relativement âgée de la population canine.

Tableau 11 : Age moyen d'apparition des mélanomes bucco-pharyngés

Auteurs	Age moyen
COHEN, BRODEY et CHEN [16]	10,7
BRODEY [11]	10,4
BRODEY [13]	10,7
MARTIN [34]	11,4

Sur 21 observations, MARTIN a noté l'apparition de mélanomes pour des âges extrêmes de 5 à 15 ans. L'apparition des mélanomes semble plus tardive que celle des autres tumeurs buccopharyngées (épithéliomasbuccopharyngés 10,3 ; amygdaliens 9,9 ; fibrosarcomes 7,9 [34]), ce qui est confirmé par les travaux de DORN et PRIESTER [21] selon lesquels l'augmentation du risque d'apparition avec l'âge est très supérieure pour le mélanome que pour les épithéliomas ou les fibrosarcomes.

2. Distribution en fonction du sexe.

Tableau 12 : Distribution des mélanomes buccopharyngés en fonction du sexe

Auteurs	Sexe - Ratio
COHEN, BRODEY et CHEN	4 - 1
BRODEY	4,3 - 1
BRODEY	6 - 1
MARTIN	3,7 - 1

La prédominance des mâles parmi les chiens atteints de mélanomes buccopharyngés semble indiscutable. Nous pouvons cependant noter avec

MARTIN [34] que cette prédominance est la même pour la plupart des cance buccopharyngés et n'est pas le seul fait des mélanomes. En effet si cette prédi minance du sexe mâle est hautement significative pour les mélanomes, elle es notable pour les épithéliomas amygdaliens (3 - 1) et pour les fibrosarcomes (2 - 1) et nulle pour les épithéliomas gingivaux.

3. Distribution en fonction de la race.

BRODEY [11, 12, 13] et d'autres auteurs s'accordent pour reconna tre une nette prédisposition du cocker spaniel au développement du mélanome. La fréquence de 80,2 pour dix mille est hautement significative en faveur d'un prédisposition particulière du cocker spaniel, ce chiffre étant à opposer à celu de toutes les autres races réunies qui s'élève à 34 pour dix mille [16].

De la même façon, MULLIGAN [39] a dénombré 11 cockers spaniels parmi 29 chiens atteints de mélanome buccopharyngé. En France sur 17 méla- nomes étudiés par MARTIN [34] la répartition était la suivante : 8 caniches, 4 bergers allemands, 2 cockers, 2 boxers et 1 teckel. Il en résulte une prédis position des races à muqueuse buccale pigmentée dans le développement des mélanomes.

4. Localisation (tableau 13).

Selon les travaux de COTCHIN [18, 19], BRODEY [12, 16] et plus r cemment de MARTIN [34], nous remarquons que les mélanomes buccopharyn gés siègent exclusivement sur les muqueuses buccale et labiale, les gencives et le palais. Les amygdales et la langue sont généralement épargnées [15b].

Tableau 13 : Répartition des mélanomes buccopharyngés du chien

Auteurs	Gencives	Amygdales	Muqueuses labiales et buccales	Palais	Langue	Total
COTCHIN [18] 1951	3	0	12	3	0	18
COTCHIN [19] 1954	5	1	6	3	0	15
BRODEY [12] 1962	42	1	22	9	1	75
BRODEY, COHEN CHEN [16] 1964	33	1	23	11	1	69
MARTIN [34] 1977	8	0	11	8	0	27

C. EPIDEMIOLOGIE DES MELANOMES OCULAIRES.

Dans une récente étude portant sur 202 tumeurs des paupières, KREHBIEL a recensé environ 20 % de mélanomes dont 8 % étaient malins [25]. Ce qui nous amène à dire avec PFLUGFELDER [15] que les mélanomes sont les tumeurs intraoculaires les plus fréquentes chez le chien.

L'âge moyen d'apparition des mélanomes intraoculaires primitifs est de 7 ans [15], les auteurs ne notent pas d'incidence particulière liée au sexe et les mélanomes intraoculaires ont été observés sur des chiens à peau pigmentée [20] et sur des chiens à robe rouge et décolorée, en particulier l'airedale [33].

Les tumeurs mélaniques peuvent être localisées sur les paupières, l'iris, les corps ciliaires, la choroïde et la jonction scléro-cornéenne [15].

D. CONCLUSION

Cette étude nous montre des disparités entre les différents types de tumeurs mélaniques concernant l'âge, le sexe, la race et la fréquence comparée des mélanomes humains et canins.

. Selon certains auteurs, les tumeurs bénignes de la peau apparaîtraient plus précocément que les tumeurs malignes de la peau ou de l'oropharynx, sans toutefois apparaître de façon notable avant 5 ans [39]. Pour d'autres, l'âge ne permet pas de préjuger de la bénignité de la tumeur [10].

. L'incidence du sexe en faveur d'une prédisposition des mâles qui existe pour les tumeurs orales n'est pas significative dans les tumeurs de la peau [39]. MULLIGAN note en effet un sexe ratio de 1,4 - 1 pour les tumeurs de la peau et de 3,1 - 1 pour celles de l'oropharynx. Nous pouvons préciser que chez l'homme les mélanomes apparaissent aussi bien chez les femmes que chez les hommes [17, 37].

. Les mélanomes apparaissent chez les chiens à peau et muqueuses légèrement ou très pigmentées, alors qu'on les observe chez les hommes à peau blanche, blonds à œil bleu clair [17, 37].

. Les mélanomes de la cavité buccale sont fréquents chez le chien, alors qu'ils sont rares chez l'homme [17].

Nous remarquons donc qu'il existe des différences notables, d'une part entre les tumeurs mélaniques cutanées et celles de l'oropharynx et d'autre part entre les tumeurs mélaniques du chien et celles de l'homme.

Maintenant que nous savons dans quelles conditions se développent les mélanomes, nous allons en étudier les caractéristiques anatomo-cliniques.

° ° °

Troisième partie

ETUDE ANATOMOCLINIQUE

-:-:-:-

Nous étudierons d'abord les caractéristiques de la tumeur primitive puis celles des métastases.

A. LA TUMEUR PRIMITIVE

1. Etude macroscopique.

On présente classiquement les mélanomes comme des "tumeurs noires" ; cependant la couleur peut varier de noir à gris pâle et de même qu'il existe des mélanomes achromiques, toutes les tumeurs noires ne sont pas mélaniques (épithéliomas "tatoués", angiomes).

Au niveau de la peau, leur taille varie de 1 mm à 5 mm de diamètre, mais ils peuvent atteindre la taille d'une noix et même d'un œuf [46]. Ils peuvent être uniques ou multicentriques, sessiles ou pédonculés. La lésion peut être circonscrite et apparaître encapsulée, particulièrement au niveau de ses plans profonds et latéraux ou apparaître diffuse comme un histiocytome cutané [29]. A son niveau la peau est généralement glabre [29], fine, mais peut présenter des phénomènes d'hyperplasie ou d'ulcération qui se rencontreraient plus fréquemment chez les mélanomes malins [20].

MAGNOL [32] distingue schématiquement, sur le plan clinique, deux grands groupes de mélanomes cutanés : le premier composé de mélanomes nodulaires, solitaires, sessiles, rarement très pigmentés, à croissance rapide et souvent ulcérés, serait vraisemblablement malin ; le second avec des nodules nombreux, pédiculés, pigmentés, peu volumineux, non ulcérés et à croissance lente, vraisemblablement bénin.

Au niveau de la cavité buccale, nous rencontrerons les mélanomes sur les muqueuses buccales et labiales, les gencives et le palais. Ils sont en général fortement pigmentés. Initialement nodulaires, ils évoluent sous forme de placards nécrotiques et ulcérés à bords saillants [42].

Au niveau de l'œil, les mélanomes se développent dans la chambre antérieure par opposition à l'homme chez qui les mélanomes malins sont localisés le plus souvent dans la chambre postérieure [15]. Ils peuvent devenir localement invasifs mais métastasent rarement. La tumeur détermine, le plus souvent, une hétérochromie (les mélanocytes remplaçant le stroma iridien), une distor tion de l'iris ou une anisocorie.

2. Classification et étude microscopique.

2.1. Classification.

Certains auteurs ont tout d'abord essayé de classer les tumeurs mélaniques cutanées. COTCHIN [20] en 1955 distingue les tumeurs épithéliales, les tumeurs mélaniques malignes et les tumeurs mélaniques bénignes. Il subdivise ces dernières en mélanome bénin cellulaire et en mélanome bénin fibreux selon l'importance de la prolifération cellulaire ou fibreuse à l'intérieur de la tumeu
De la même façon LEVENE [29] distingue le mélanome malin du mélanome bénin divisé en type fibreux et en type cellulaire.
Par comparaison à la terminologie employée en cancérologie humaine, CONROY [17], en 1967, classe les tumeurs mélaniques bénignes en nævus pigmenté et en nævus bleu. Comme pour COTCHIN et LEVENE, le naevus bleu, ou mélanocytome dermique, est divisé en deux types : le type fibreux et le type cellulaire. Le naevus pigmenté est divisé en trois groupes : le naevus jonctionnel ou mélanome jonctionnel bénin, composé d'îlots de cellules au niveau de la jonction dermo-épidermique, le nævus dermique ou mélanome dermique bénin localisé au derme et le naevus composé ou mélanome composé bénin, formé de cellules nævuques réparties dans le derme et l'épiderme. Au cours de ses travaux CONROY n'a pas pu mettre en évidence de nævus jonctionnel ni de naevus dermique. Par contre, les nævus composés se rencontreraient

Tableau 14 : Tableau comparatif des différentes classifications des mélanomes bénins

COTCHIN 1955	CONROY 1967	WEISS et GRESE 1974
Mélanome bénin cellulaire	Naevus bleu { type cellulaire / type fibreux	M. B. dermique { type cellulaire / type fibreux
Mélanome bénin fibreux	Naevus pigmenté { jonctionnel / composé / dermique	M. B. avec activité jonctionnelle

le plus souvent au niveau des paupières et de la peau périoculaire mais aussi autour de l'anus, des lèvres et des doigts. Pour ces différents auteurs il n'existait qu'un seul type de mélanome malin.

WEISS et FRESE [46] vont compléter ces classifications (tableau 14) et les étendre aux mélanomes de la cavité buccale. En effet, selon ces derniers, les mélanomes buccaux sont très proches de leurs homologues cutanés ; la différence qui existe entre eux tient au pronostic et non à la structure histologique. En effet, la majorité des mélanomes de la cavité buccale sont malins, alors que la malignité des mélanomes cutanés est moins fréquente qu'on ne le pense généralement. WEISS et FRESE (tableau 15) distinguent les mélanomes bénins avec activité jonctionnelle et les mélanomes bénins dermiques. Ces derniers sont divisés en deux types : le type cellulaire et le type fibreux. Parmi les mélanomes malins, ils distinguent quatre types : le type épithélioïde, le type à cellules fusiformes, le type mixte (épithélioïde - cellule fusiforme) et le type dendritique en volutes. Nous exposerons dans le chapitre suivant les différences histologiques de ces différents types.

Parallèlement KIRCHER [27] note que si la classification de WEISS et FRESE peut s'appliquer aux mélanomes des paupières et de la conjonctive, il faut faire une distinction pour les mélanomes du tractus uvéal. En effet, il note qu'aucun mélanome bénin du tractus uvéal n'a pu être mis en évidence chez le chien : des accumulations normales de mélanocytes seraient prises à tord pour des tumeurs. Parmi les mélanomes malins du tractus uvéal, KIRCHER distingue trois types : le type épithélioïde, le type à cellules fusiformes et le type mixte en insistant sur l'importance de ce diagnostic histologique comme critère de pronostic. En effet, le type à cellules fusiformes aurait un pronostic favorable, le type mixte un pronostic intermédiaire et le type épithélioïde un pronostic sombre.

Il faudrait enfin comparer cette classification, proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé, à celle de MISCHIMA qui repose sur l'ultrastructure. Cet auteur distinguant, comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les nævocytes des mélanocytes, oppose les tumeurs à nævocytes

Tableau 15 : Classification de WEISS et FRESE

Mélanome bénin	M. B. avec activité jonctionnelle M. B. dermique (type cellulaire) type fibreux
Mélanome malin	Type épithélioïde Type cellules fusiformes Type mixte Type dendritique en volutes

Tableau 16 : Distribution des différents types morphologiques de mélanome chez le chien [10]

Classification histologique	Nombre de cas		
	Lèvres	Cavité buccale	Peau
Bénin :			
M.B.avec activité de jonction	0	1	19
Type cellulaire	4	1	25
Type fibreux	1	0	8
Malin :			
Type épithélioïde	6	10	15
Type à cellules fusiformes	5	6	5
Type mixte	2	13	8
Type dendritique	0	0	5

Tableau 17 : Tumeurs du système mélanogène selon MISCHIMA

Type cellulaire	Localisation	Tumeurs bénignes	Tumeurs malign
Mélanocytes	Epidermique Dermique	Lentigo Mélanome bénin	Mélanome malii
Naevocytes	Dermique Jonction dermo-épidermique Dermique + jonctionnel	Naevus dermique Naevus jonctionnel Naevus mixte ou composé	Naevo-carcinom

aux tumeurs à mélanocytes (tableau 17). Il faut noter que le pronostic du naevo carcinome semble encore plus sombre que celui du mélanome malin [32] et que le naevo-carcinome de MISCHIMA semble histologiquement proche du méla nome malin de type épithélioïde de WEISS et FRESE. Cependant cette classifi-- cation est peu employée en pathologie vétérinaire et on lui préfère celle de WEISS et FRESE dont nous allons exposer maintenant les critères histologique

2.2. Etude microscopique.

Les descriptions des différents types de WEISS et FRESE seront anno tées dans cette étude de quelques remarques prises dans les travaux de CONROY [17], LEVENE [29] et KRAFT [28].

2.2.1. Mélanomes bénins.

2.2.1.1. Mélanomes bénins avec activité jonctionnelle.

Ce groupe est caractérisé par la présence d'amas de cellules jonctionnelles. Le plus souvent ces tumeurs sont très pigmentées et l'étude des détails structuraux des cellules nécessite un blanchiment de la préparation. Les groupes de cellules peuvent être distribués sur toute la surface de la tumeur, mais sont le plus souvent localisés, notamment à la jonction dermo-épidermique [28]. Ils sont formés d'un nombre variable (3 à 20) de cellules

rondes ou polygonales avec des noyaux sphériques ou ovoïdes contenant plus de chromatine que les kératinocytes avoisinants. Ces groupes de cellules, de même que des cellules tumorales isolées,repoussent la membrane basale mais restent toujours en contact avec l'épiderme [28].
Au dessous de ces groupes jonctionnels, on peut noter des structures trabéculaires qui sont le plus souvent bien pigmentées. En général la teneur en pigment décroît avec la profondeur. Au niveau de la partie supérieure du derme, les cellules tumorales sont rondes ou cubiques avec un noyau sphérique au centre de la cellule. La partie profonde de la tumeur est formée d'une couche dense de cellules fusiformes disposées en bandes ou en volutes.

Les mitoses sont rares. Des zones nécrotiques peuvent apparaître mais sont peu fréquentes. Le plus souvent les cellules tumorales sont emballées dans un tissu collagène et de fibres argyrophiles.

2.2.1.2. Mélanomes dermiques bénins.

a. Type cellulaire.

Ces tumeurs sont localisées dans le chorion, le derme et l'hypoderme et sont séparées de l'épiderme par une bande plus ou moins large de tissu fibreux. De place en place la tumeur s'étend juste en dessous de l'épiderme, mais en général la démarcation entre tumeur et épiderme est très nette. Par contre, on note souvent une infiltration du tissu adipeux sous-cutané par les cellules tumorales. Généralement ces tumeurs sont très pigmentées, mais la pigmentation peut varier d'une tumeur à une autre et même à l'intérieur d'une même tumeur. Les détails structuraux ne seront visibles qu'après blanchiment de la préparation. Le trait caractéristique du type cellulaire est la présence de cellules fusiformes groupées en structures lobulées ou rubannées, souvent on peut observer des couches plus ou moins denses composées de cellules fusiformes disposées longitudinalement. La structure dendritique des cellules tumorales ne peut être mise en évidence que dans des zones œdémateuses qui se trouvent près de la surface qui est le plus souvent ulcérée. On ne note généralement pas de polymorphisme cellulaire, mais des mitoses peuvent être

observées. Un nombre variable de macrophages peut être noté, notamment au niveau des zones de nécrose. Le plus souvent la tumeur est entourée d'une stroma réaction fibreuse (fibres de collagène et de réticuline).

Selon certains auteurs (CONROY, 1967 - LEVENE, 1969), les cellul tumorales proviendraient de l'épiderme ou des follicules pileux. KRAFT [28] n'a pu démontrer cette origine et selon lui les cellules tumoral prendraient plutôt leur origine au niveau des mélanocytes dermiques. En effe les cellules de ce type tumoral sont bien différentes des cellules épithliales du mélanome bénin avec activité jonctionnelle. Ainsi cette tumeur, due selon KRAFT à une infiltration dermique pure et à l'apparition de cellules den dritiques ou fusiformes très pigmentées, serait comparable au "Blue nævus" de l'homme (LEVENE, 1969-1972 - WEISS et FRESE, 1974).

L'histogenèse de cette tumeur n'est pas encore bien élucidée. Certain auteurs la considèrent comme des hamartomes de mélanocytes qui seraient restés dans le derme pendant leur migration embryologique vers l'épiderme (LEVER, 1969) ; d'autres pensent à une origine neurogénique à partir des cellules de la gaine de Schwann.

b. Type fibreux.

Il est caractérisé par l'infiltration dermique de mélanocytes très chargés en pigments, formant des bandes dans le derme superficiel. Ces cellules tumorales sont allongées ou dendritiques et le plus souvent disposées parallèlement à la surface de l'épithélium. On peut trouver des groupes de cellules dendritiques identiques au niveau des follicules pileux, des vaisseaux sanguins et des nerfs cutanés. Dans la partie la plus profonde de la tumeur, il y a moins de cellules pigmentaires, mais un tissu fibreux formé de cellules fusiformes ayant l'aspect d'un fibrome. En général il n'y a pas, dans ce type de tumeur, d'activité jonctionnelle ni de zone de nécrose.

CONROY décrit ce type comme un tissu fibreux dans lequel les cellules pigmentaires semblent prendre part intégrante. Certaines cellules pigmen

ires ont l'aspect de fibroblastes, leur noyau est parfois petit, prenant mal la oloration, mais le plus souvent comme pour les autres mélanocytes, il est ile, avec un seul nucléole. CONROY note aussi que parfois le tissu tumoral breux semble en continuité avec de petits nerfs situés à la base de la tumeur, e qui paraît étayer les thèses de LEVENE [29] qui considère que la compo- ante fibreuse du mélanome a une origine dermique, perifolliculaire ou schwan- enne par opposition à la composante cellulaire qui aurait une origine dermo- pidermique ou dermo-annexielle.

2.2.2. Mélanomes malins.

Une caractéristique importante de ces tumeurs est leur croissance traépithéliale ou jonctionnelle. Ce développement peut en général être mis n évidence, à moins que le mélanome ne soit trop ulcéré. Cette croissance traépithéliale de la tumeur est démontrée par la présence de cellules atypi- ues isolées, de groupes de cellules et d'infiltrations de la couche basale de épiderme. L'anaplasie cellulaire, avec différents degrés d'activité mitotique, st caractéristique, sauf pour le type dendritique en volutes.

Les phénomènes de nécrose sont courants, mais non constants, et il a souvent invasion des lymphatiques et des petites veines. Au niveau de l'œil n peut avoir des tumeurs achromiques mais ces dernières sont rares. Quand pigment est rare ou semble absent, l'argentaffinité (coloration de Fontana) st d'une grande aide pour établir le diagnostic histologique.

2.2.2.1. Type épithélioïde.

Ces mélanomes sont composés presque entièrement de cellules pithélioïdes qui peuvent être disposées en petits groupes (thèques), lobules u cordons. Le noyau est en général volumineux, avec des mottes plus ou oins importantes de chromatine et possède un ou plusieurs nucléoles très olumineux. En général ce type de tumeur n'est pas très pigmenté.

2.2.2.2. Type fusiforme.

Il est formé de cellules bipolaires en fuseaux de taille variable. Le noyau est le plus souvent ovoïde ou allongé, avec peu de chromatine et un nucléole moins important que précédemment. Les mitoses sont plus nombreuses que dans les autres types. Les cellules tumorales sont organisées en un tissu uniforme ressemblant à un fibrosarcome. Autour de la tumeur nous pouvons noter, dans de nombreux cas, une zone dense de collagène.

2.2.2.3. Type mixte.

Ce type est le plus couramment rencontré à la fois au niveau de la peau et de la muqueuse orale. Son apparence histologique varie selon l'importance relative des composantes épithélioïdes et fusiformes. De même, à l'intérieur d'une même tumeur on peut trouver des plages de cellules fusiformes et de tissu épithélioïde.

2.2.2.4. Type dendritique en volutes.

Ce type n'existe pas au niveau de la muqueuse buccale. Il est caractérisé par la présence de cellules fusiformes ou dendritiques très pigmentées organisées selon un modèle en volutes ou en ruban. Le plus souvent les détails cellulaires ne sont visibles qu'après blanchiment de la coupe. Ce qui est frappant, c'est la présence de cellules volumineuses, polyédriques ou rondes, contenant de la mélanine (mélanophages) qui souvent surpassent en nombre les cellules tumorales. Ces dernières sont dendritiques (difficile à voir même après blanchiment), leur noyau est petit, pauvre en chromatine, avec un nucléole indistinct. Les mitoses sont absentes ou rares. Le modèle anaplasique vu dans les différents autres types de mélanomes malins, est en général absent. On note souvent la présence de larges zones nécrotiques.
En fait, il est souvent difficile, sinon impossible, de distinguer cette tumeur d'une tumeur bénigne.

B. LES METASTASES

1. Incidence.

La fréquence des métastases est différente selon qu'il s'agit de mélanomes cutanés, buccopharyngés ou intraoculaires.

ableau 18 : Distribution des métastases dans les mélanomes.

	Auteurs	Nombre de cas	Nombre de métastases (%)
Mélanome bucco-pharyngé	COTCHIN [20]	10	7 (70,0 %)
	BRODEY [13]	74	52 (70,0 %)
	BOSTOCK [20]	49	33 (67,3 %)
Mélanome cutané	HEAD [26]	157	29 (18,5 %)
	BOSTOCK [10]	85	14 (16,5 %)

Comme nous le montre le tableau 18, le pourcentage de métastases our les mélanomes buccopharyngés est de 70 %, alors qu'il n'atteint que % pour les mélanomes cutanés. AGUIRRE [15] rapporte que les mélanoes primaires intraoculaires disséminent rarement. Il en découle que le ronostic sera beaucoup plus sombre pour les tumeurs mélaniques de la cavité ccale que pour les deux autres localisations.

2. Localisations.

La dissémination des cellules tumorales mélaniques peut se faire par ie lymphatique ou par voie sanguine [15, 47]. Les foyers secondaires les us courants seront donc les ganglions locorégionaux et les poumons, mais ous pourrons aussi trouver des métastases au niveau du foie, des reins, du stème nerveux central, des cavités séreuses, du cœur et plus rarement du uelette [1]. Ces tumeurs secondaires pourront être pigmentées ou non 20] et ceci indépendamment de la pigmentation de la tumeur primitive [11].

On devra donc, en pratique, rechercher méthodiquement tous les ga
glions régionaux par la palpation, afin de déceler une éventuelle hypertrophie
signant l'envahissement du ganglion et effectuer une radiographie systématiqu
de la cage thoracique pour mettre en évidence un envahissement du poumon d
type nodulaire. Les autres sites de métastases, moins fréquents, ne pourron
faire l'objet que d'un diagnostic nécropsique.

La connaissance des caractères anatomo-cliniques et morphologique
de la tumeur va nous permettre de poser un diagnostic, comme nous allons l
voir dans le chapitre suivant.

° °
°

Quatrième partie

DIAGNOSTIC

-:-:-

Le diagnostic devra nous conduire à mettre en évidence la nature élanique de la tumeur mais aussi à poser un bilan d'extension de la maladie morale.

A. DIAGNOSTIC DE LA TUMEUR

1. Examen clinique.

Une "tumeur noire" de la bouche, de la peau ou de l'œil devra nous ire suspecter une tumeur mélanique. Cependant il faut savoir qu'il existe autres formations pigmentées, de même qu'il existe des mélanomes achro-iques ; ce qui pose un problème de diagnostic différentiel.

Au niveau de la peau, les verrues séborrhéiques irritées, les épithé-omas basocellulaires, les léiomyomes et les neurofibromes qui constituent s "tumeurs tatouées" peuvent induire des erreurs par excès. Au niveau de cavité buccale, les mélanomes devront faire l'objet d'un diagnostic différen-el avec les épithéliomas, les fibrosarcomes, les papillomes et les épulis.

On devra différencier le mélanome oculaire du kyste de l'iris, des rstes des pars plana et pars cilaris et du staphylome [15]. L'existence de néoformation tumorale est caractérisée par la présence de l'un ou plusieurs es signes suivants [33] :

- pupille irrégulière ou disparition de la place qu'elle aurait du occuper ;
- remplissage d'une portion de la chambre antérieure et de son angle de drainage ;

- pigmentation renforcée du territoire attaqué ;
- épaississement de l'iris qui peut être froissé par des plis irréguliers et onduleux ;
- congestion et distention accrue de l'épisclère ;
- ectasie de la sclérotique en face de la lésion du corps ciliaire.

L'examen clinique aboutit, dans la plupart des cas, à un diagnostic d suspicion et on a souvent recours à des examens complémentaires pour préci ser la nature de la tumeur.

2. Examen complémentaire.

Ils ont pour but la mise en évidence de cellules tumorales mélaniques au niveau de la lésion.

2.1. Examen cytologique.

Les mélanocytes peuvent être mis en évidence par raclage [13] ou par décalque [6] de la tumeur. Ces deux techniques ne peuvent s'employer que si la lésion communique avec la surface ; si la muqueuse est intacte au dessus du néoplasme le résultat de l'examen est négatif.
BRODEY [13] remarque de plus que l'on ne doit pas éliminer la possibilité d'un cancer en vue d'une cytologie négative et préfère l'associer à un examen histologique.

2.2. Examen histologique.

Il a pour but de définir la tumeur par son origine et ses particularité morphologiques microscopiques. Il peut être effectué à partir d'une pièce d'e érèse ou d'une biopsie fragmentaire. Néanmoins, à chaque fois que cela sera possible, on préfèrera la biopsie exérèse, moins dangereuse, à la biopsie fragmentaire. Le diagnostic histologique permettra de confirmer la nature mélanique de la tumeur et de la classer selon les critères exposés par WEISS et FRESE.

B. BILAN D'EXTENSION DE LA MALADIE TUMORALE

Lorsqu'en pratique courante on se trouve en face d'une tumeur méla-
que, il convient d'effectuer une détermination précise de l'étendue du proces-
us néoplasique à deux niveaux.

1. Au niveau locorégional.

1.1. Au niveau de la tumeur primitive.

L'anamnèse, la localisation, la forme et le volume de la lésion, la
résence d'ulcération ne peuvent nous donner que des présomptions sur le
aractère bénin ou malin de la tumeur.

1.2. Au niveau ganglionnaire.

De même, la palpation des ganglions régionaux, à la recherche de
étastases, peut donner lieu à des erreurs, par excès lors d'adénopathie
tercurrente liée à une autre étiologie, ou par défaut lorsque les lésions
étastatiques encore microscopiques demeurent cliniquement indécelables.

2. Au niveau général.

En pratique courante, seule la recherche des métastases pulmonaires
st effectuée puisque l'on sait que c'est la localisation la plus fréquente. Pour
ela, on effectue une radiographie systématique des poumons, à la recherche
es images nodulaires en "lacher de ballon" ou "des foyers miliaires carcinoï-
es". Là encore on peut faire des erreurs par excès lors d'une autre affection
ulmonaire modifiant l'aspect radiologique, ou surtout par défaut lors de mé-
stases microscopiques, ou lors de foyers métastatiques extrapulmonaires.

° °

°

Cinquième partie

PRONOSTIC

-:-:-

Une fois le diagnostic posé, il convient de porter un pronostic. Nous allons donc examiner les critères cliniques et histologiques sur lesquels peut reposer le pronostic.

A. PRONOSTIC CLINIQUE

1. Sexe.

Nous avons vu que les mélanomes buccopharyngés apparaissent plus souvent chez les mâles et que les mélanomes cutanés se manifestent avec la même fréquence dans les deux sexes. En cancérologie humaine les hommes ont un pronostic nettement plus grave que chez les femmes [35]. Cette notion ne se retrouve pas dans l'espèce canine où le sexe n'a pas d'influence sur le pronostic. [22].

2. Age.

Comme nous pouvons le voir dans le tableau 25, il n'y a pas de différence significative dans l'âge d'apparition des mélanomes malins ou bénins cutanés. Par contre, au niveau de la cavité buccale, un âge avancé exprimera plutôt un mauvais pronostic.

3. Siège.

Les mélanomes de la cavité buccale ou des lèvres présentent un très mauvais pronostic, alors qu'il est meilleur pour les mélanomes cutanés. En effet, selon BOSTOCK [10], la mortalité à 2 ans est de 22, 3 % pour tous les mélanomes cutanés et 83 % pour les mélanomes buccopharyngés. Il a été écrit [14, 17] que les mélanomes des extrémités des membres ont

moins bon pronostic que ceux des autres localisations cutanées. BOSTOCK bleau 20) n'a pas obtenu les mêmes résultats et FRESE [22] pense que le u d'apparition des mélanomes cutanés n'a pas d'influence sur le pronostic.

4. Aspect de la lésion.

MULLIGAN [38] notait que les mélanomes de volume important ient plus souvent malins que les mélanomes de petit volume. Ces travaux été confirmés par FRESE [22] qui note, dans une récente étude, que chez chiens présentant un mélanome histologiquement malin de la peau le pourntage de mortalité à 2 ans était de 100 % et la durée moyenne de survie de mois, quand ce mélanome était de taille importante, alors que ces chiffres ient respectivement ramenés à 54,3 % et 12 mois pour les mélanomes de cite taille. Remarquons cependant que BOSTOCK [10] ne retient pas ce itère et se rapproche par ce fait des travaux effectués en médecine humaine l'ulcération de la lésion a été retenue comme critère plus significatif que diamètre [35].

5. Présence de métastases.

La présence de métastases au niveau du ganglion locorégional ou des umons détermine un très mauvais pronostic [13]. On devra donc recher - er méthodiquement tous les ganglions régionaux par la palpation et effectuer e radiographie de la cage thoracique.

En conclusion nous pouvons noter que quatre paramètres cliniques mblent assombrir le pronostic. Il s'agit de la localisation à la cavité buccale, l'importance du volume de la lésion, de la présence d'ulcérations et de métastases au niveau locorégional ou général. En revanche, le sexe et l'âge de nimal paraissent sans incidence sur le pronostic.

B. PRONOSTIC POST-CHIRURGICAL

Le pronostic histologique repose sur la classification morphologique des mélanomes, le degré de pigmentation de la lésion et l'activité mitotique de la tumeur.

1. Structure histologique.

1.1. Classification tumeur bénigne-tumeur maligne.

Pour déterminer les corrélations existant entre le diagnostic histologique de WEISS et FRESE et le pronostic des tumeurs mélaniques, BOSTOCK [10] a étudié le pourcentage de mortalité pour chaque type histologique de tumeur (tableau 19). En ce qui concerne les mélanomes cutanés, quatre des 52 chiens atteints de tumeur histologiquement bénigne et quinze des 33 chiens atteints de tumeur histologiquement maligne sont morts des suites de leur cancer. 55 % des chiens atteints de mélanomes histologiquement malins ont donc pu être guéris par le traitement chirurgical. Pour les mélanomes buccopharyngés, trois des 7 chiens atteints de mélanome histologiquement bénin et 38 des 42 chiens atteints de mélanome histologiquement malin sont morts.

Il en résulte que la corrélation entre diagnostic histologique et pronostic peut être faite pour les mélanomes bénins cutanés et les mélanomes malins buccopharyngés, alors que les mélanomes malins cutanés et les mélanomes bénins buccopharyngés ont une évolution plus aléatoire.

1.2. Subdivision histologique.

La classification de WEISS et FRESE détermine, comme nous l'avons vu, différents types de mélanomes bénins et de mélanomes malins. Les tableau 21 et 22 nous montrent que ces types évoluent de façon sensiblement identique, hormis pour le mélanome malin cutané de type épithélioïde, qui présente un pronostic beaucoup plus sombre que les autres types de mélanome malin cutané. Il ne semble donc pas souhaitable d'avoir recours à la subdivision histologique comme critère de pronostic.

2. Pigmentation.

Le degré de pigmentation n'a pas été retenu comme un critère impor-
nt. Les tumeurs très pigmentées ont un meilleur pronostic que les tumeurs
hromiques mais ce n'est pas constant et de plus, dans une même tumeur,
s régions très pigmentées peuvent côtoyer des zones achromiques [10].

3. Activité mitotique.

L'évolution des mélanomes cutanés,d'index mitotiques différents, est
pportée dans le tableau 23. Les chiens avec des tumeurs dont l'index mitoti-
e est égal ou inférieur à 2 ont une durée moyenne de survie de 104 semaines
un pourcentage de mortalité, après 2 ans, de 10 %, tandis que les chiens
ésentant des tumeurs dont l'index mitotique est supérieur ou égal à 3 ont une
rée moyenne de survie de 30 semaines et un pourcentage de mortalité de
%. Cette différence est hautement significative. Une telle corrélation n'a
s pu être mise en évidence pour les tumeurs orales qui tendent à avoir un
dex mitotique plus important que les tumeurs cutanées.

onclusion.

Nous avons vu que 8 % des chiens atteints de mélanome cutané histo-
giquement bénin sont morts des suites de leur tumeur (tableau 1). Cela tient
fait qu'il est très difficile de distinguer les mélanomes bénins de type cellu-
ire des mélanomes malins de type dendritique. D'autre part, 55 % des chiens
teints de mélanome histologiquement malin ont pu être guéris par le traite-
ent chirurgical. Aussi BOSTOCK propose d'utiliser une classification diffé-
nte qui éviterait d'utiliser les termes "bénins" ou "malins" et présenterait
intérêt pour le pronostic des mélanomes cutanés. Pour ce faire, il divise
s mélanomes de la peau en deux groupes : les mélanomes "bien différenciés"
les mélanomes "mal différenciés". Les premiers ont un index mitotique
férieur ou égal à 2 et correspondent largement aux mélanomes bénins de
EISS et FRESE. Les seconds ont un index mitotique supérieur ou égal à 3
correspondent souvent au mélanome malin de WEISS et FRESE.

Les mélanomes cutanés "bien différenciés" ont un pronostic favorable ce qui est vérifié dans 90 % des cas (tableau 23) et les mélanomes "mal différenciés" un pronostic sombre avec une mortalité à 2 ans de 70 %.

Les mélanomes buccopharyngés ont un pronostic beaucoup plus sombre que les mélanomes cutanés. L'utilisation du terme "bénin" pour quelque mélanome que ce soit au niveau de la cavité buccale est imprudent, ils feront donc toujours l'objet d'un pronostic des plus réservé.

° ° °

Tableau 19 : Temps moyen de survie et mortalité chez des chiens atteints de mélanomes en différentes localisations [10]

Localisations	Temps moyen de survie en semaines (Nombre de cas)		Mortalité après 2 ans (%)	
	T. bénignes	T. malignes	T. bénignes	T. malignes
Peau	120 (52)	70 (33)	4 (08)	15 (45)
Lèvres	102 (05)	15 (13)	2 (40)	12 (90)
Cavité buccale	068 (02)	13 (29)	1 (50)	26 (92)

Tableau 20 : Durée moyenne de survie et mortalité chez des chiens atteints de mélanomes malins des extrémités des membres en comparaison avec les autres localisations cutanées [10].

Localisations	Nombre de cas	Durée moyenne Survie/semaines	Mortalité après 2 ans (%)
Extrémités membres	12 (46)	72	4 (33)
Autres localisations cutanées	21 (35)	60	10 (46)

Tableau 21 : Durée moyenne de survie et mortalité après exérèse chirurgicale d'un mélanome bénin [10].

Type tumoral	Nombre de cas	Durée moyenne Survie/semaines	Mortalité après 2 ans (%)
M. B. avec activité jonctionnelle	20	112	2 (10)
M. B. type cellulaire	30	120	3 (10)
M. B. type fibreux	09	098	1 (11)

Tableau 22 : Durée moyenne de survie et mortalité chez le chien après exérèse chirurgicale d'un mélanome malin [10]

Type tumoral et localisation	Nombre de cas	Durée moyenne Survie/semaines	Mortalité après 2 ans (%)
Peau :			
épithélioïde	15	24	11 (73)
fibreux	05	75	02 (40)
mixte	08	66	03 (37)
dendritique	05	56	02 (40)
Cavité buccale :			
épithélioïde	16	13	15 (93)
fibreux	11	15	10 (90)
mixte	15	13	14 (93)
dendritique	0	-	- -

Tableau 23 : Durée moyenne de survie et mortalité chez des chiens atteints de mélanomes cutanés
Relation avec l'activité mitotique [10].

Activité mitotique	Nombre de cas	Durée moyenne Survie/semaines	Mortalité après 2 ans (%)
I. M. 2	59	104	06 (10)
I. M. 3	26	030	19 (73)

I. M. = index mitotique.

Tableau 24 : Durée moyenne de survie et mortalité selon le type histologique de la tumeur.

Type histologique et localisation	Nombre de cas	Mortalité après 2 ans (%)	Temps moyen survie/mois
Tumeur bénigne peau	87	5 (5,7)	24
Tumeur maligne peau	44	29 (66)	8
Tumeur maligne muqueuse	55	44 (86)	3

Tableau 25 : Age moyen des chiens opérés de mélanome

Type tumoral	Nombre de cas	Age moyen
Mélanome bénin	59	9,0
Mélanome malin de la peau	33	9,5
Mélanome malin de la bouche ou des lèvres	42	11,2

Sixième partie

TRAITEMENT

-:-:-

Comme nous l'avons vu précédemment, seul l'examen histologique d'un fragment de tumeur prélevé par biopsie ou lors d'une exérèse complète permet un diagnostic de certitude et conduit à l'identification exacte de la nature de la tumeur.

Le diagnostic sera dans tous les cas complété par un bilan, le plus précis possible, de l'extension du processus tumoral,qu'il s'agisse de l'extension locale, afin de préciser la situation anatomique exacte de la tumeur et ses relations avec les tissus voisins, ou de l'extension à distance par la recherche de métastases ganglionnaires et viscérales. En effet, selon BRODEY [13], la tumeur primitive peut paraître opérable chez de nombreux chiens alors qu'il existe des métastases au niveau locorégional et même à distance.

Le clinicien devra donc considérer tous ces critères avant de décider d'une action thérapeutique.

A. PRINCIPES GENERAUX [48]

Le clinicien qui décide de mettre en œuvre un traitement dispose des différentes méthodes thérapeutiques que sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie. Les premières méthodes ont une action locale, les secondes une action systémique. Elles peuvent être utilisées seules ou en association afin de potentialiser leur action, ce qui conduit à concevoir une "stratégie thérapeutique" qui sera différente selon la localisation et l'extension de la tumeur.

Le schéma thérapeutique général des cancers distingue les tumeurs urables, soit par la chirurgie, soit par la radiothérapie et les tumeurs incura- es par la seule chirurgie ou la radiothérapie en raison de leur localisation natomique ou de leur extension locale. Ce schéma peut être appliqué pour les élanomes en opposant les mélanomes bien délimités, ou mélanomes extensifs, u de l'oropharynx. Dans le premier cas, chirurgie et radiothérapie constituent principal moyen thérapeutique employé, mais peuvent être complétés par autres méthodes destinées à éliminer les cellules cancéreuses résiduelles ui persistent dans l'organisme après intervention et à limiter ainsi les risques e récidives et de métastases. Dans le second cas, il est alors indispensable e mettre en œuvre des méthodes complémentaires de traitement qui ont pour ut, soit de réduire le nombre des cellules tumorales ou l'extension de la tu- eur avant l'intervention, soit de compléter une exérèse incomplète du cancer.

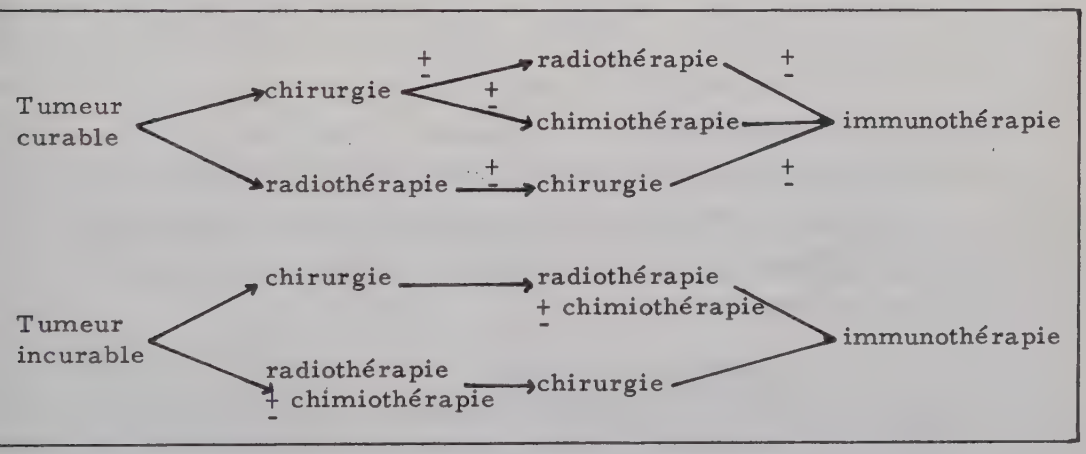


Schéma thérapeutique selon WYERS [48].

B. LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

1. Chirurgie d'exérèse.

La chirurgie est et restera encore longtemps la clé de voûte de la thérapeutique anticancéreuse en pratique vétérinaire [3]. Elle a pour but l'exérèse de la totalité des cellules cancéreuses et permet à elle seule la guérison de certains mélanomes. En tant que thérapeutique anticancéreuse, la chirurgie est régie par des techniques de base, énoncées par BARON [3], que nous allons ici appliquer aux mélanomes.

1.1. Biopsie et biopsie exérèse.

La biopsie exérèse est généralement préférable à la biopsie fragmentaire. En effet, les lésions des veinules et des capillaires lymphatiques, dues à la biopsie, peuvent entraîner des variations de pression et un œdème post-opératoire favorisant la dissémination des cellules cancéreuses. A chaque fois que cela sera possible, c'est donc l'exérèse de la tumeur dans sa totalité que l'on effectuera.

1.2. Anesthésie.

On doit préférer une anesthésie générale à l'anesthésie locale. En effet, la plupart des substances anesthésiques entraînent une vasodilatation favorisant l'essaîmage rapide des cellules cancéreuses et augmentent par ce fait le risque de métastases.

1.3. Modalités de l'exérèse.

L'exérèse se fera largement, l'incision sera pratiquée en tissus sains, autour de la tumeur. Quand les tumeurs sont bien délimitées, encapsulées, il faudra retirer au moins 1 cm de tissus sains autour de la lésion. Dans le cas de tumeurs infiltrantes, il faudra retirer le maximum de tissus compatibles avec la réparation et le maintien de l'intégrité fonctionnelle. L'amputation est conseillée si la tumeur est localisée sur les membres ou sur la queue. Dans le cas de néoformations intraoculaires, la thérapeutique sera variable selon le sujet atteint. Chez le chien âgé, il vaut mieux reporter

énucléation jusqu'au moment où elle sera indispensable en raison du glauco-
e secondaire et de la gêne que la tumeur finira par susciter [33]. En effet,
omme il est reconnu que, dans la plupart des cas, les mélanomes du tractus
véal n'aboutissent que très lentement à des métastases, l'énucléation précoce
est impérative que chez les chiens jeunes ou d'âge moyen. Si l'iris semble
re seul à souffrir, l'iridectomie sauvera probablement la vision et le globe
culaire.

1.4. Le ganglion.

Nous avons vu que la dissémination des tumeurs mélaniques peut se
ire par voie sanguine ou lymphatique. Il est donc possible de trouver des
étastases au niveau du ganglion locorégional. Il apparaît donc sage d'effec-
er une exérèse monobloc de la tumeur, du lymphatique et du ganglion local.

1.5. Attitude post-opératoire.

Après l'opération, le chirurgien devra conserver les tissus tumoraux
suspects et rédiger un rapport complet précisant la situation des prélève-
ents et les observations per-opératoires. Ce rapport servira de guide à
anatomopathologiste pour lui permettre de mieux préciser son diagnostic.
ar la suite, le clinicien recherchera chez l'animal des signes de récidives
ocales ou de poussées métastatiques en revoyant le chien périodiquement,
ous les quinze jours pendant deux mois, puis tous les mois pendant six mois.

2. La cryochirurgie.

Quand l'excision chirurgicale complète de la tumeur est difficile,du
it de ses caractéristiques invasives et de sa localisation, on lui préfère la
ryochirurgie. Cette technique fait appel aux propriétés nécrosantes du froid
ntense. La principale source de froid utilisable est l'azote liquide que l'on
pplique directement sur ou dans la tumeur [9]. C'est une méthode simple,
ûre, rapide, assurant une bonne hémostase et une bonne délimitation du
rocessus tumoral. De plus, la cryochirurgie permet une stimulation de
organisme par les antigènes correspondant aux cellules mortes laissées in
itu [21 b, 29].

Le traitement chirurgical est donc une méthode thérapeutique de choi dans le traitement des mélanomes. Cependant de nombreuses tumeurs mélan ques sont tellement étendues que le traitement chirurgical nécessiterait une véritable mutilation, ce qui est peu envisageable. Aussi faut-il dans ces cas se tourner vers d'autres moyens thérapeutiques tels que la radiothérapie.

C. LA RADIOTHERAPIE

Cette méthode consiste dans la destruction des cellules cancéreuses par des radiations ionisantes. Selon BARRET [5] la radiothérapie serait décevante dans le traitement des mélanomes. En effet, ces tumeurs sont plutôt radiorésistantes par opposition aux autres cancers épithéliaux qui sont, d'une façon générale, plus radiosensibles que les cancers conjonctifs. Il rapporte cependant que BANKS propose l'utilisation des hautes énergies telles que la bombe au cobalt, en employant une dose totale de 4 536 rads. Cette dose sera fractionnée en séances de 500 à 1 000 rads 2 ou 3 fois par semaine. BRODEY [13] quant à lui considère cette méthode comme la plus sûre dans le traitement des mélanomes de l'oropharynx. Il l'emploie seule ou en association avec la chirurgie pour réduire la masse totale de la tumeur qui doit être irradiée. Dans les cas d'adénopathie locorégionale, il conseille l'exérèse du ganglion local puis l'irradiation de la zone, une fois la plaie cicatrisée; dans les autres cas, il préconise une irradiation de la zone du ganglion conservé. Pour ce faire, il utilise les rayons X ou les implantations locales de radium. La dose totale administrée est de 3 à 5 000 rads, fractionnée en 4 ou 5 traitements à 2 ou 3 jours d'intervalle. Cette méthode, selon lui, entraîne peu de guérisons définitives mais des rémissions prolongées.

SILVER (1972),cité par BARRET [5], a obtenu cependant 45% de succés dans le traitement de 26 mélanomes par les rayons X, avec une dose totale de 5 000 rads. Malheureusement des complications peuvent naître de la radiothérapie, les plus courantes sont des réactions cutanées à l'endroit de l'irradiation. Il s'agit en général de simple érythème accompagné

prurit et dans ce cas l'application de corticoïdes calme rapidement l'animal. arfois ces lésions se compliquent de pigmentations et de chutte de poils. Dans ertains cas de radiothérapie, en région du cou, peuvent se produire des œdè- es du larynx, ce qui est néanmoins rare. Si les yeux ont été irradiés, on eut voir, après quelques mois, se développer des cataractes qui sont irréver- bles. D'autre part, cette méthode impose un matériel et des techniques per- ctionnées et n'est actuellement réalisable que dans des centres spécialisés de adiothérapie humaine.

Cette méthode semble donc utilisable et efficace dans le traitement es mélanomes. Il est intéressant de l'utiliser en association avec la chirurgie même avec les autres méthodes thérapeutiques complémentaires que sont la himiothérapie et l'immunothérapie.

D. LA CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie est un traitement général et systémique du cancer, vant pour but l'éradication des cellules cancéreuses présentes dans l'organis- e, par l'administration de diverses substances chimiques qui détruisent les ellules en multiplication. Pour le traitement des mélanomes, WYERS [49] ropose l'emploi de l'hydroxydurée (Hydrea ND),à la dose de 40 à 50 mg/kg/j, u 500 à 700 mg/m^2/j per os ou du Melphalan (Alkeran ND) à la dose de 0,1/ g/kg/j ou 4 à 5 mg/m^2/j per os. La posologie exprimée par rapport à la urface permet d'obtenir une meilleure efficacité thérapeutique. Pour obtenir dose injectable à un chien, il suffit de multiplier la posologie exprimée en g/m^2 par le poids du chien en divisant ce chiffre par un facteur de conver- on porté dans le tableau 26.

BARON [4] préconise l'emploi de la vincristine (Oncovin ND) de actinomycine D et de l'hydroxydurée citée plus haut.

Certains auteurs cependant pensent que la chimiothérapie n'est pas ne méthode efficace dans le traitement des mélanomes [13, 24] et lui pré- rent l'immunothérapie [24].

Table d'équivalence du poids du corps et de la surface corporelle chez le chien

Poids (kg)	Surface (m^2)	Facteur de conversion	Poids (kg)	Surface (m^2)	Facteur de conversion	Poids (kg)	Surface (m^2)	Facteur de conversion
0,5	0,06		17	0,66	25,4	34	1,05	31,9
1,0	0,10		18	0,69	25,9	35	1,07	32,3
2,0	0,15		19	0,71	26,3	36	1,09	32,6
3,0	0,20		20	0,74	26,8	37	1,11	32,9
4,0	0,25		21	0,76	27,2	38	1,13	33,2
5,0	0,29	16,8	22	0,78	27,7	39	1,15	33,5
6,0	0,33	17,9	23	0,81	28,1	40	1,17	33,7
7,0	0,36	18,9	24	0,83	28,5	41	1,19	34,0
8,0	0,40	19,7	25	0,85	28,9	42	1,21	34,3
9,0	0,43	20,5	26	0,88	29,3	43	1,23	34,6
10,0	0,46	21,2	27	0,90	29,6	44	1,25	34,9
11,0	0,49	21,9	28	0,92	30,0	45	1,26	35,1
12,0	0,52	22,5	29	0,94	30,3	46	1,28	
13,0	0,55	23,2	30	0,96	30,6	47	1,30	
14,0	0,58	23,8	31	0,99	31,0	48	1,32	
15,0	0,60	24,3	32	1,01	31,3	49	1,34	
16,0	0,63	24,8	33	1,03	31,6	50	1,36	

Dose en mg pour un chien = $\frac{\text{dose en mg/m}^2}{\text{kf}}$ x poids du chien en kg (kf = facteur de conversion)

E. L'IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie consiste dans une stimulation spécifique ou non spécifique des réactions immunitaires de l'hôte, afin de favoriser le rejet immunologique des cellules cancéreuses [50]. GRIER [24] propose la potentialisation non spécifique du système immunitaire contre les cellules tumorales par certains agents biologiques tel que le BCG. Il rapporte en effet que ce dernier est responsable de régressions de mélanomes cutanés chez l'homme (BAST, 1974 - GUTTERMAN, 1973), de l'induction d'une résistance au développement de certaines tumeurs animales transplantables (OLD, 1959 - ZBAR, 1972) et de rémissions importantes dans le traitement des ostéosarcomes comme méthode adjuvante de l'amputation (OWEN et coll., 1974).

Actuellement, des recherches sont menées sur l'immunothérapie bispécifique par oncolysat [28 b], méthode de traitement des tumeurs malignes par une immunisation régulière et prolongée grâce à des préparations autologues à la fois spécifiques de la tumeur à traiter et d'un virus surajouté : le virus de la vaccine. La bispécificité vise le renforcement antigénique spécifique des antigènes tumoraux "faibles" par un antigène viral "fort" et "xénogénisant".

Cependant, le petit nombre d'expériences faites à ce sujet dans le traitement des mélanomes ne peuvent pas nous permettre d'en tirer des conclusions générales. D'autre part, cette méthode ne peut être efficace que si le nombre de cellules cancéreuses présentes est réduit. Il en découle que l'immunothérapie ne peut constituer qu'une méthode thérapeutique complémentaire, destinée à éliminer les cellules cancéreuses résiduelles qui persistent dans l'organisme après l'emploi de la chirurgie ou de la radiothérapie.

Conclusion.

La thérapeutique de choix dans le traitement des mélanomes est donc, comme nous avons pu le voir, l'exérèse monobloc de la tumeur et de son ganglion à chaque fois que cela sera possible. Cette exérèse se fera le plus rapidement possible selon le protocole cité plus en avant.

Dans les autres cas, et notamment pour les tumeurs de l'oropharynx, on emploiera la radiothérapie en association ou pas avec la chirurgie. Quant à la chimiothérapie et l'immunothérapie, elles pourraient être employées comme méthodes adjuvantes mais elles restent encore mal connues.

° ° °

Septième partie

DONNEES ETIOLOGIQUES

-:-:-

Loin de pouvoir exposer ici les causes déterminantes de l'apparition es mélanomes dans l'espèce canine, nous nous contenterons de tirer les con-usions des données épidémiologiques et de rapporter certaines expériences ffectuées sur ce type de tumeur.

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Facteur génétique.

La race a une importance considérable sur l'incidence des mélanomes ans l'espèce canine. En effet, les gènes qui déterminent la quantité totale de gments mélaniques présents dans la peau du chien sont d'importants facteurs duisant le développement des tumeurs mélaniques.

Ce sont les chiens à robe sombre (cocker spaniel, scottish terrier) ui présentent le taux le plus important de tumeurs mélaniques. Il est possible ue le bagage génétique,responsable de la couleur de l'animal,induise aussi ne déficience du système immunitaire rendu ainsi incapable de lutter contre développement de la tumeur.

2. Facteur hormonal.

Nous avons vu dans le deuxième chapitre que le sexe n'avait pas influence sur le développement des mélanomes cutanés et oculaires. A ontrario, il existe une prédisposition des mâles au développement des méla-omes oropharyngés. Cependant cette prédisposition étant commune à tous es cancers oropharyngés (mis à part l'épithélioma gingival), nous ne pouvons

pas retenir le facteur hormonal comme facteur prédisposant au développemer des mélanomes.

B. DONNEES EXPERIMENTALES

1. Action du goudron de houille [17, 44].

Certains auteurs ont essayé d'induire la formation de tumeurs cutanées chez le chien par applications hebdomadaires nombreuses de goudron de houille sur la région cervicale. Cette expérience a été menée sur neuf chiens dont trois développèrent des mélanomes. Pour PASSEY [17] et ROC [44] ces résultats peuvent laisser croire à l'action causale possible de goudron de houille.

2. Action des radiations [51].

Pour étudier l'influence des radiations sur le développement des tumeurs, YAKOVLEVA a exposé pendant 6 ans 150 chiens à des radiations γ (aux doses annuelles de 21, 63 et 125 rads selon les groupes). A l'autopsie de 74 chiens irradiés, il a trouvé 5 chiens atteints de tumeur bénigne et 5 chiens atteints de tumeur maligne. Parmi ces tumeurs, 1 seul mélanome, ce qui nous montre l'incidence faible, sinon nulle, des radiations γ sur le développement des tumeurs mélaniques.

3. Transplantations [8, 40].

Des mélanomes ont été transplantés chez des receveurs allogéniques recevant une immunosuppression continue à l'aide de sérum anti-lymphocytes 6 des 8 chiens receveurs developpèrent une tumeur, ce qui nous montre l'importance de l'immunodepression de l'organisme dans le développement des tumeurs.

° ° °

CONCLUSION

Les mélanomes sont donc des tumeurs fréquentes de l'espèce canine. On les rencontre au niveau de la peau, de la cavité buccale et de l'œil. Ce sont des tumeurs qui apparaissent le plus souvent dans les races à peau pigmentée (cocker spaniel, scottish terrier), dans une fraction âgée de la population (9 - 10 ans). Le sexe n'a pas d'influence sur l'apparition des mélanomes cutanés et intraoculaires, mais les mâles sont prédisposés au développement des mélanomes buccopharyngés.

Cliniquement, il s'agit de "tumeurs noires", mais nous avons vu qu'il existe des tumeurs noires non mélaniques et d'authentiques tumeurs mélaniques non pigmentées ou peu pigmentées. Aussi bien que l'apparence clinique puisse être évocatrice, l'examen histologique de la tumeur opérée est nécessaire pour le diagnostic.

Le pronostic sera différent selon la localisation de la tumeur. Au niveau de l'oropharynx il sera sombre quel que soit le type histologique, alors qu'au niveau de la peau on opposera, en fonction de l'index mitotique, les mélanomes dits "bien différenciés" au pronostic favorable, aux mélanomes "mal différenciés" au pronostic sombre.

L'exérèse chirurgicale est le traitement de choix de ces tumeurs conduisant, dans la majorité des cas de mélanomes cutanés, à la guérison. Quand ce traitement ne peut être mis en œuvre, la radiothérapie peut être employée ne permettant cependant qu'une rémission du processus tumoral. Chimiothérapie et immunothérapie ne sont que des traitements adjuvants, encore mal connus, qui mériteraient d'être mieux étudiés.

Nous remarquons la nécessité d'une coopération étroite entre praticien et anatomopathologiste vétérinaires tant pour poser le diagnostic que pour formuler un pronostic.

La conduite à tenir devant un diagnostic de suspicion de mélanome sera donc la suivante :

- établir un bilan d'extension local et général (radiographie thoracique) du processus tumoral ;
- réaliser l'exérèse précoce, large, monobloc de la tumeur et de son ganglion s'il est hypertrophié,quand l'intervention est possible ou biopsie ;
- examen histologique de la pièce d'exérèse pour confirmer le diagnostic et établir un pronostic s'il s'agit d'un mélanome cutané ;
- emploi, si nécessaire, de méthodes thérapeutiques adjuvantes pour parfaire le traitement en fonction des résultats ;
- mise sous surveillance de l'animal.

Il reste encore de nombreux points à élucider en ce qui concerne l'étiologie et l'histogenèse des tumeurs mélaniques. De telles études pourraient avoir un intérêt non seulement en pathologie vétérinaire mais aussi en pathologie humaine, comme modèle d'étude des mélanomes de l'homme.

° °

°

VU : le Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire
rapporteur

J. P. MAGNOL

VU : le Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire

R. LAUTIE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 10 juillet 1981
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIER, et par délégation
LE VICE-PRESIDENT,

VU : le Président de la Thèse

Professeur DELSOL

Professeur D. LARENG

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

BIBLIOGRAPHIE

[1] ALEXANDER (J.W.), DUELAND (R.) & APPEL (G.O.) - Malignant melanoma with skeletal metastasis in a dog. Journal of the American veterinary Radiology Society 1976, 17, 1, 7-10.

[2] BAILLY (C.), COLON (J.) & NOEL (P.) - Histopronostic du mélanome malin cutané. Etude critique des classifications actuelles à partir de 60 cas. Ann. Anat. Path. 1974, 19, 29-50.

[3] BARON (M.) - Thérapeutique chirurgicale des cancers des carnivores domestiques. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 775-781.

[4] BARON (M.) & DELISLE (F.) - Tumeurs cutanées du chien et du chat. Etude clinique et thérapeutique. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 821-824.

[5] BARRET (D.) - La radiothérapie en cancérologie des carnivores. Aspects pratiques. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 787-791.

[6] BARRET (R.P.) - Biopsy cytology of melanomas. Canine Practice 1977, 4, 3, 12-13.

[7] BELKIN (P.V.) - Malignant melanoma of the bulbar conjonctiva in a dog. Vet. Med. Small Anim. Clin. 1975, 70, 8, 957-958.

[8] BETTON (G.R.) & OWEN (L.N.) - Allogenic grafts of spontaneous canine melanomas and their cell culture strains in neonatal immunosuppressed dogs. Dept. Clin. Veter. Med. Univ. - Cambridge Brit. J. Cancer 1976, 34/4, 374-380.

[9] BORTHWICK (R.) - Cryochirurgy and its role in the treatment of malignant neoplasms. J. Small Anim. Pract. 1972, 13, 380-381.

[10] BOSTOCK (D.E.) - Prognosis after surgical excision of canine melanomas. Vet. Pathol. 1979, 16, 1, 32-40.

[11] BRODEY (R.S.) - A clinical and pathologic study of 130 neoplasms of the mouth and pharynx in the dog. Am. J. Vet. Res. 1960, 21, 787-812.

[12] BRODEY (R.S.) - Oral and pharyngeal cancer. J. Small Anim. Pract. 1962, 3, 224-227.

[13] BRODEY (R.S.) - The biological behaviour of canine oral and pharyngeal neoplasms. J. Small Anim. Pract. 1970, 11, 45-53.

[14] BRODEY (R.S.) - Canine and feline neoplasia. Adv. Vet. Sci. 1970, 4, 309-354.

[15] BRODEY (R.S.), PLUGFELDER (C.), MIKKILINENI (S.) & TWITCHELL (M.J.) - Clinico pathologic conference (metastatic malignant melanoma in the dog). J.Am. Vét. Méd. Ass. 1978, 172, 7, 837-841.

[15 a] CARPENTIER (J.W.), NOUILLA (M.N.) & GRIFFING (W.J.) - Metastasis of a malignant amelanotic lingual melanoma in a dog. J. Am. Anim. Hosp. Ass. 1980, 16, 5, 685-689.

[16] COHEN (D.), BRODEY (R.S.) & CHEN (S.M.) - Epidemiologic aspects of oral and pharyngeal neoplasms of the dog. Am. J. Vet. Res. 1964, 25, 1776-1779.

[17] CONROY (J.D.) - Melanocytic tumors of domestic animals. Arch. Derm. 1967, 96, 372-380.

[18] COTCHIN (E.) & DOUGLAS (S.W.) - Neoplasms in small animals. Vet. Rec. 1951, 63, 67-72.

[19] COTCHIN (E.) - Further observations on neoplasms in dogs with particular reference to site of origin and malignancy. Brit. Vet. J. 1954, 110, 218-230, 274-286.

[20] COTCHIN (E.) - Melanotic tumors of dog. J. Comp. Path. 1955, 65, 115-129.

[21] DORN (C.R.) & PRIESTER (W.A.) - Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses and cattle. J. Am. Vet. Med. Ass. 1976, 169, 1202-1250.

[21 a] FARREL (R.K.) - Veterinary cryotherapy of malignant melanoma. Cryobiology 1978, 15, 6, 713.

[21 b] FEENEY (D.A.), HAYDEN (D.W.) & WALLACE (L.J.) - Mammary adenocarcinoma and malignant melanoma metastatic to the lungs of the dog. J. Am. Anim. Hosp. Ass. 1980, 16, 5, 691-694.

[22] FRESE (K.) - Developmental studies of melanoma of the skin and mouth mucosa of dogs. Vet. Pathol. 1978, 15, 4, 461-473.

[23] GREMILLET (J.P.) - Le mélanocyte. Thèse Doct. Vét. Toulouse 1972.

[24] GRIER (R.L.), THOEN (C.O.) & HARRIS (D.L.) - Regression of cutaneous melanosarcoma following intralesional mycobacterium bovis BCG injection : a case report. J. Am. Anim. Hosp. Ass. 1978, 14, 1, 76-81.

[25] GWIN (R.M.), ALSAKER (R.D.) & GELATT (K.N.) - Melanoma of the lower eyelid of a dog. Vet. Med. Small Anim. Clin. 1976, 71, 7, 929-937.

[26] HEAD - Comparative physiology and pathology of the skin. Rook & Walton Ed., Oxford 1965, 794 p.

[27] KIRCHER (C.H.) - Tumors of the eye. Bull. Wld. Hlth. Org. 1974, 50, 79-100.

[28] KRAFT (I.) & FRESE (K.) - Histological studies on canine pigmented males : the comparative pathology of the naevus problems. J. Comp. Path. 1976, 86, 1, 143-155.

[28 a] LEFTHERIOTIS (E.), CARCAGNE (J.G.) & JOUBERT (L.) - Immunotherapie bispecifique des tumeurs malignes (mélanomes) par oncolysats à la vaccine autologues ou homologues. Bull. Soc.

Sci. Vet. Méd. Comp. Lyon 1980, 82, 3, 123-135.

[29] LEVENE (A.) - Comparative physiology and pathology of the skin. Rook & Walton Ed., Oxford 1965, 794 p.

[30] LEVENE (A.) - Precancerous and cancerous melanosis of the canine conjonctiva. J. Comp. Path. 1973, 83, 2, 253-257.

[31] MAGNOL (J. P.) - Cours magistral. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse 1975-1976.

[32] MAGNOL (J. P.) - Tumeurs cutanées du chien et du chat. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 813-820.

[33] MAGRANE (W. G.) - Ophtalmologie canine. Edition française, Maloine Ed., Paris 1973, 186-191.

[34] MARTIN (J. L.) - Contribution à l'étude épidémiologique des cancers buccopharyngés du chien et du chat. Thèse Doct. Vét. Alfort 1977.

[35] MEUGE (C.) & TROJANI (M.) - Histologie et pronostic des mélanomes malins cutanés : étude de 50 cas. Ann. Anat. Pathol., Paris 1975, 20, 3, 245-250.

[36] MOULTON (J. E.) - Tumors in domestic animals. University of California Press, Berkeley, Calif. 1961, 56-59.

[37] MULLER (G. H.) & KIRK (R. W.) - Dermatologie des petits animaux, Vigot Frères Ed., Paris 1975, 552 p.

[38] MULLIGAN (R. M.) - Neoplasms of the dog. Williams & Wilkins Ed., 1949, 82-86.

[39] MULLIGAN (R. M.) - Melanoblastic tumors in the dog. Am. J. Vet. Res. 1961, 22, 345-351.

[40] OWEN (L. N.) & OUGHTON (S. M. J.) - Transplantation of dog neoplasms in the mouse mutant nude. Res. Vet. Sci. 1974, 17, 414-416.

[41] PARODI (A. L.) - Epidémiologie du cancer du chien et du chat. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 723-731.

[42] PARODI (A. L.), BARON (M.) & HANUS (Ph.) - Tumeurs oropharyngées du chien et du chat. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 825-833.

[43] POIRIER (J.) & CHEVREAU (J.) - Feuillets d'histologie humaine: Peau et phanères, sein, organes des sens. Maloine Ed., Paris 1971, fasc. 7.

[44] ROC (F. J. C.) - Comparative physiology and pathology of the skin. Rook & Walton Ed., Oxford 1965, 794 p.

[45] VAN HAVERBEKE (G.) - Le métabolisme des pigments mélaniques et ses troubles. Thèse Doct. Vét. Lyon 1957.

[46] WEISS (E.) & FRESE (K.) - Tumors of the skin. Bull. Wld. Hlth. Org. 1974, 50, 79-100.

[47] WYERS (M.) - Evolution d'un cancer dans l'organisme. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 709-722.

[48] WYERS (M.) - Principes généraux du traitement du cancer chez les carnivores. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 771-774.

[49] WYERS (M.) - La chimiothérapie anticancéreuse. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 793-805.

[50] WYERS (M.) - L'immunothérapie anticancéreuse. Rec. Méd. Vét. 1977, 153, 11, 807-811.

[51] YAKOVLEVA (V. I.) - Development of tumors in dogs exposed to low doses of gamma irradiation over a lengthy period. Kosm. Biol. Med., Moskva 1974, 8-6, 20-25.

° ° °